

## MITEN LÄÄKE VIE TIETOISUUDEN?

---

Deksmedetomidiniin ja propofolin vaikutukset fysiologiseen  
vireystilansäätelyjärjestelmään

Maija Vainikka  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Fysiologia/anestesiologia  
12/2012

# TIIVISTELMÄ

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Fysiologia/anestesiologia

VAINIKKA MAIJA: MITEN LÄÄKE VIE TIETOISUUDEN? DEKSMEDETOMIDIININ JA PROPOFOLIN VAIKUTUKSET FYSIOLOGISEEN VIREYSTILANSÄÄTELYJÄRJESTELMÄÄN

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus, 41 s.

Ohjaaja: dosentti Ville Jäntti

Joulukuu 2012

tajunta, anestesia, uni

Miten lääke vie tietoisuuden? Deksmetomidiniin ja propofolin vaikutukset fysiologiseen vireystilan säätelyjärjestelmään

Tietoisuuden edellytyksenä olevien neuronaalisten mekanismien tunteminen olisi tärkeää anestesian syvyyden monitoroinnin sekä tajuttomien potilaiden hoidon kehittämiseksi. Anestesian ja unen neurofysiologisesta samankaltaisuudesta on kertynyt merkittävä määrä tutkimusnäyttöä ja nämä molemmat tilat liittyvät eritasoiseen, palautuvaan tietoisuuden menetykseen.

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa käyn läpi Medline-tutkimusjulkaisut, jotka käsittelevät kahden täysin eri tavoin vaikuttavan anestesian/sedaation aiheuttavan lääkeaineen, propofolin ja deksmedetomidiniin, vaikutuksia fysiologiseen vireystilan säätelyjärjestelmään. Tarkoitukseni on verrata vaikutusmekanismeja lääkkeiden välillä sekä edelleen fysiologisen unen mekanismeihin ja löytää vaikutusmekanismeista ne neurofysiologiset tapahtumat, jotka ovat vähimmäisedellytyksenä muutokselle tietoisuuden tilassa.

Tulosten perusteella molemmat lääkeaineet vaikuttavat fysiologiseen vireystilan säätelyjärjestelmään. Keskeisenä erona lääkkeiden välillä on, että deksmedetomidini estää osaa vireyttävästä järjestelmästä, kun taas propofoli sen lisäksi aktivoi vahvasti unta tuottavan järjestelmän. Tutkielmani nostaa esiin havainnon lääkkeiden päinvastaisesta vaikutuksesta oreksiinijärjestelmään. Lisäksi lääkkeet vaikuttavat aivokuoren soluihin sekä aivokuoren ja talamuksen välisiin yhteyksiin tavoilla, jotka saattavat estää tietoisuuden teoreettisena edellytyksenä olevaa informaation integraatiota sekä heijastua EEG-signaaliin.

# SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ .....	1
1 YLEINEN KIRJALLISUUSKATSAUS.....	4
1.1 JOHDANTO .....	4
1.2 TAJUTTOMUUDEN JA TIETOISUUDEN KÄSITTEET .....	5
1.3 YLEISTÄ UNEN JA VIREYSTILAN SÄÄTELYN NEUROBIOLOGIASTA .....	7
1.4 VIREYTTÄVÄN JÄRJESTELMÄN RAKENNE JA TOIMINTA .....	9
1.4.1 ARAS.....	9
Dorsaalinen ARAS: Laterodorsaalinen ja pedunkuloponsin tegmentaaliset tumakkeet .....	9
Ventraalinen ARAS: Locus Coeruleus ja raphe-tumake.....	10
1.4.2 Vireyttävä hypothalamus .....	11
Perifornikalinen alue ja tuberomamillaritumake.....	11
1.4.3 Muu vireyttävä järjestelmä .....	13
Ventraalinen tegmentaaliset alue ja ventraalinen periaqueductaalinen harmaa.....	13
Etuaivojen pohjaosa .....	14
1.5 UNTA AIHEUTTAVAN JA YLLÄPITÄVÄN JÄRJESTELMÄN RAKENNE JA TOIMINTA .....	14
1.5.1 Unta tuottava hypothalamus.....	14
Ventrolateraalinen ja mediaalinen preoptinen alue.....	14
1.6 KEINULAUTAMALLI .....	15
1.7 TALAMUKSEN JA AIVOKUOREN RYTMIT.....	17
Aivokuoren paikalliset rytmit.....	17
Talamokortikaaliset rytmit .....	18
1.8 DEKSMETOMIDIINIIN FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET .....	19
1.8.1 Alfa2-adrenoseptorit .....	20
1.9 PROPOFOLIN FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET .....	20
1.9.1 GABA-A reseptorit .....	21
2 TUTKIELMAN TARKOITUS .....	22
3 MATERIAALIT JA MENETELMÄT .....	23

3.1	SYSTEMAATTINEN KIRJALLISUUSSHAKU .....	23
3.2	AINEISTON HAKUTULOKSET .....	23
4	<b>TULOKSET</b> .....	<b>24</b>
	Dorsaaliseen RAS:iin kohdistuvia vaikutuksia ei ole tutkittu .....	24
	Ventraalisessa RAS:ssa deksmedetomidiini vähentää LC:n ja mahdollisesti NRD:n aktiivisuutta .....	24
	Perifornikaalinen alue reagoi voimakkaasti propofoliin, muttei deksmedetomidiiniin .....	25
	Tunnetut vaikutukset TM-tumakkeeseen ovat epäsuoria.....	25
	Vaikutuksia dopaminergisiin vireyttäviin tumakkeisiin, VTA:han tai vPAG:iin ei ole selvitetty .....	25
	Kolinergisen etuaivojen pohjaosan merkitys propofolianestesiassa on epäselvä, deksmedetomidiinin osalta tuntematon .....	26
	Deksmedetomidiinin aivokuorivaikutukset tunnetaan puutteellisesti.....	26
	Deksmedetomidiini voi estää glutamatergistä eksitotoksisuutta .....	26
	Propofoli johtaa aivokuoren verenkiertomuutoksiin paikallisesti ja yleisesti .....	27
	Propofolianestesiassa EEG muistuttaa hidasaaltoa.....	27
	Propofoli lisää unta tuottavan hypotalamuksen, VLPO:n ja MNPo:n, aktiivisuutta, tunnetuin osin deksmedetomidiini vaikuttaa vain välillisesti.....	28
	Talamuksen aktiivisuus liittyy vahvasti tajunnan tilaan lääkevaikutuksen aikana.....	30
5	<b>POHDINTA</b> .....	<b>30</b>
6	<b>YHTEENVETO</b> .....	<b>33</b>
	<b>LÄHTEET</b> .....	<b>35</b>
	Liite 1. Systemaattinen kirjallisuushakustrategia .....	39
	Liite 2. Taustatyö.....	40

# 1 YLEINEN KIRJALLISUUSKATSAUS

## 1.1 JOHDANTO

Lääketieteen keinoin on mahdollista manipuloida ihmisen tietoisuutta. Yleisanestesiassa tavoitellaan tietoisuuden, mm. kokemusten ja kivun aistimisen, väliaikaista menettämistä, anestesian aikaista muistijälkien muodostumattomuutta sekä liikkumattomuutta (Antogini ja Carstens 2002). Anestesia-aineiden tajuttomuuteen johtavat vaikutusmekanismit sekä tietoisuuden edellytyksenä olevat neuronaalet rakenteet ja niiden toiminta tunnetaan puutteellisesti. Tämä vaikeuttaa luotettavaa anestesian syvyyden monitorointia sekä tajunnan tilan arviointia sekä hoitamista esimerkiksi aivovammapotilaalta. Vaikeus arvioida anestesia-aineiden vaikutusmekanismien tunteminen voi valottaa, mitkä ovat tietoisuuden taustalla olevat välttämättömät, mutta riittävät neurofysiologiset tapahtumat. Niiden tunteminen on edellytys tajunnan tason spesifille monitoroinnille, ja ne voivat auttaa ymmärtämään esimerkiksi kooman mekanismeja.

Fysiologinen uni-valverytmi on luonnon esimerkki tietoisuuden ja tajuttomuuden vuorottelusta. Nukkumisen aikana ihmisellä voi olla unen näkemiseen liittyvää unitietoisuutta, mutta sekin haalistuu unen syvetessä (Tononi 2009). 90-Luvun puolivälistä lähtien on kerääntynyt enenevässä määrin viitteitä anestesian ja unen samankaltaisuudesta: aivojen sähköinen toiminta aaltoilee syvää unta muistuttavalla tavalla (Alkire ym. 2008), siinä nähdään unisukkuloita (Franks 2008), unipaine voi vähentyä anestesian aikana (Tung ym. 2004), neuronaaletta aktiivisuutta ilmentävien geenien ekspressio uniaktiivisilla aivoalueilla muistuttaa unen aikaista aktiivisuutta (Nelson ym. 2002) ja anestesian aikaisella aivojen toiminnalla näyttää funktionaalisen kuvauksen perusteella olevan yhtäläisyyksiä nukkuvien aivojen toiminnan kanssa (Franks 2008). Näiden perusteella anestesia-aineiden vaikutus välittyy ainakin osin fysiologisen vireystilan säätelyjärjestelmän kautta. (Antogini ja Carstens 2002, Franks 2008, Lu ym. 2008, Mashour ym. 2011.)

Monikerroksinen aivojen vireystilan säätelyjärjestelmä ohjaa yksilön hetkittäistä vireystilaa, jonka fysiologisia ääripäitä ovat syvä Non-REM-uni ja voimakas virittäytyminen valveen aikaisessa haastavassa tilanteessa. Vireystilan säätelyjärjestelmä jakautuu vireyttä ylläpitävään järjestelmään, unta aiheuttavaan ja ylläpitävään järjestelmään sekä aivokuoren sähköistä aktiivisuutta synkronoivaan talamukseen, jonka toiminta riippuu vireyttä ylläpitävän sekä unta aiheuttavan ja ylläpitävän järjestelmän keskinäisestä tasapainosta (McCarley 2007, Szymusiak ja McGinty 2008).

Tietoisuuden enigma on kiehtonut ihmisiä iäisyyden. Soveltavan matematiikan piirissä tähän ongelmaan on pureuduttu informaatioteorian kautta (Alkire 2008): informaation suunnatonkaan määrä ei takaa tietoisuutta, vaan informaation on

muodostettava merkityksellisiä kokonaisuuksia. Integroivan informaatioteorian mukaan järjestelmän tietoisuuden aste liittyykin saatavilla olevan kokonaisuuksia muodostavan informaation määrään. Integroivan informaatioteorian sovellettavuus ihmismielen tietoisuuden mallintamiseen saa tukea aivokuoren unen aikaisesta ärsykkeiden prosessoinnista (Tononi 2009). Teorian mukaan anestesia-aine voi viedä tietoisuuden, jos se estää informaation integraation tai sen saatavuuden (Alkire 2008).

Suomessa kehitetty poikkeuksellisella tavalla vaikuttava deksmedetomidiini on hyvin spesifinen  $\alpha_2$ -adrenoseptoriagonisti, jota käytetään erityisesti anestesian esi- ja tukilääkkeenä sekä tehohoitopotilaan sedaatiassa. Deksmetomidiniin poikkeuksellinen ominaisuus on, että potilas on helposti herätettävissä sen aiheuttamasta tajuttomuudesta esimerkiksi puhuttelemalla lääkepitoisuuden pysyessä elimistössä vakiona (Carollo ym. 2008). Propofoli taas on voimakkaasti hypnoottinen, amnesiaa aiheuttava, lievästi motorista järjestelmää lamaava ja heikosti analgeettinen anestesia-aine. Sitä käytetään laskimon sisäisesti lyhytkestoisessa anestesiassa, anestesian induktiossa ja ylläpidossa sekä sedaatiassa (Olkola ja Scheinin 2007a). Propofolin pääasiallisen vaikutuksen uskotaan välittyvän GABA<sub>A</sub>-reseptorikompleksin kautta (Franks 2008).

Anestesia-aineiden tajuttomuutta aiheuttavat mekanismit tunnetaan huonosti, vaikka mekanismien tunteminen olisi tärkeää sekä turvallisen anestesian että tajunnan tason monitoroinnin takia. Anestesia-aineiden aivo vaikutusten ja anestesiasta heräämiseen liittyvien tapahtumien tunteminen voi valottaa tietoisuuden ongelmaa yleisesti. Tajunnan tilaa anestesian yhteydessä on tutkittu hyvin erilaisista näkökulmista, ja kokonaiskuvasta ei ole hyvää käsitystä. Anestesian, sedaation ja unen samankaltaisuudesta on merkittävä määrä näyttöä, minkä vuoksi on perusteltua tarkastella systemaattisesti tutkittua tietoa anestesia-aineiden vaikutuksista fysiologiseen vireystilansäätelyjärjestelmään. Deksmetomidini ja propofoli sopivat tarkasteltaviksi lääkkeiksi, koska a) molemmat kykenevät aiheuttamaan tietoisuuden tilapäisen katoamisen, b) huolimatta deksmedetomidiniin vakiopitoisuudesta elimistössä potilas on herätettävissä sen aiheuttamasta sedaatiosta kehotuksin tai kosketusärsykkein ja koska c) tämä oleellinen ero näiden lääkeaineiden välillä voi häivyttää tutkimusasetelmissä väistämättä olevan lääkevaikutuksen ja tuoda esiin tietoisuuden valheen synnyn taustalla olevia neuronaaalisia korrelaatioita lääkevaikutuksesta riippumatta.

## **1.2 TAJUTTOMUUDEN JA TIETOISUUDEN KÄSITTEET**

Historiallisesti tajuttomuus on määritelty yleisesti käyttäytymispiirteiden avulla reagoitakyvyttömäksi tilaksi, jossa potilas ei enää nukutusaineiden annon jälkeen kykene liikkumaan kehotuksista huolimatta (Alkire, Hudetz, Tononi 2008). Nykyään on selvää, ettei pelkkä motoristen vasteiden poisjääminen riitä tajuttomuuden määrittämiseksi: usein käytetty esimerkki lihasrelaksantein aiheutetusta reagoitakyvyttömyydestä on pelkkä truismi, vaikka sen unohtaminen käytännön työssä

edelleen voi johtaa potilaan kannalta katastrofaaliseen lopputulokseen. Tiedetään tapauksia, joissa epäspesifisen esteraasin puutoksesta johtuen suksinyylikoliini-lihasrelaksantin vaikutus on pitkittynyt päivien mittaiseksi, potilaan on kuviteltu olevan tajuton ja hänen kuullensa on pohdittu jopa ryhtymistä elinten luovutukseen (Yli-Hankala A, suullinen tiedonanto 2012).

Soveltava matematiikan piirissä on lähestytty tietoisuuden ongelmaa informaatioteorian kautta. Alkire on käsitellyt asiaa melko yleistajuisesti artikkelissaan vuonna 2008. Informaatioteoria määrittelee yksittäisen tiedon palasen binäärisesti joko todeksi tai epätodeksi tilaksi (tosi = 1, epätosi = 0). Matemaattisessa informaatioteoriassa hetkellinen informaation määrä saadaan tiedon määrän perusyksikköinä, bitteinä, ottamalla kahdenkantainen logaritmi hetken kaikista mahdollisista tiedon tiloista (esim. transistorilla voi olla vain kaksi vaihtoehtoa, joko virran syöttö päällä: 'on = tosi' = 1, tai virran syöttö pois päältä: 'off = epätosi' = 0, jolloin informaation määrä bitteinä on  $\log_2(2) = 1$  bitti). Ihmisen yksittäisiä 'tiedon tiloja' voidaan ajatella olevan kunakin hetkenä määrä, joka lähestyy ääretöntä. Tällöin myös informaation määrä bitteinä lähestyy ääretöntä, sillä  $\log_2(x) \rightarrow \infty$ , kun  $x \rightarrow \infty$ . Kuitenkaan pelkkä informaation suunnaton määrä ei takaa tietoisuutta, vaan informaation on muodostettava merkityksellisiä kokonaisuuksia. Integroivan informaatioteorian mukaan järjestelmän tietoisuuden aste liittyykin saatavilla olevan *kokonaisuuksia muodostavan* informaation määrään. Talamokortikaalisen järjestelmän osat talamokortikaaliset, kortiko-kortikaaliset, kortikotalaamiset ja talaamisen verkkotumakkeen neuronit muodostavat ihmisellä tällaiseen kykenevän järjestelmän neuraaliset vastineet. Tietoisuuden teorian mukaan 'tietoisuus vastaa järjestelmän kykyä integroida informaatiota'. Näin ollen anestesia-aineilla on mahdollisuus saavuttaa tajunnan menetys joko estämällä toimiva informaation integraatio tai itse informaation saatavuus. (Alkire 2008.)

Tietoisuuden (ns. varsinaisen valvetietoisuuden) lisäksi voidaan puhua myös unitietoisuudesta. Unien näkemisen ajatellaan edustavan unitietoisuutta (Tononi 2009). Unien näkeminen liitetään perinteisesti REM- eli vilkeuneen, mutta herätystutkimusten mukaan myös syvän unen (non-REM) aikana ihminen voi nähdä unta (Tononi 2009). Unet kuitenkin eroavat keskeisesti tunnepitoisuuden ja loogisuuden osalta eri unen vaiheissa (Steriade 2006).

Käytännössä nykyisellään tajunnan tilan monitorointi perustuu aivosähkökäyrän ja lihassähkökäyrän mittaamiseen kaupallisilla sovellutuksilla. Perinteinen tapa monitoroida vireystilaa on aivosähkökäyrä, EEG. Vireytymisen ajatellaan liittyvän aivokuoren sähköisen toiminnan aktivoitumiseen (McCarley 2007). Vireytymistä käsitteenä kuvataan esimerkiksi sanoin: *"Increase in wakefulness and vigilance, as well as the responsiveness of cortical and thalamic neurons to sensory stimuli"* eli vapaasti suomennettuna "valveen ja tarkkaavaisuuden sekä aivokuoren ja talamuksen hermosolujen herkkyyden lisääntymisenä aistiärsykkeille" (Saper 2000).

Kuitenkin lisäksi tunnetaan paradoksiseksi tai käänteiseksi vireytymiseksi (reverse/paradoxical arousal) kutsuttava ilmiö, joka ilmenee aivosähkökäyrässä synkronisoituneena hidasaaltoaktiivisuutena vasteena kipua tuottavaan ärsykkeeseen samalla kun autonomisen hermoston vasteet, kuten nopeutuva sydämen syke, ilmentävät vireytymistä (Kochs ym. 1994).

### **1.3 YLEISTÄ UNEN JA VIREYSTILAN SÄÄTELYN NEUROBIOLOGIASTA**

Vireystilan säätelyjärjestelmän muodostavat useat eri välittäjäainetta tai neuromodulaattoria vapauttavat aivorakenteet (Taulukko 1 ja kuva 1). Monoamiinit ovat keskeisiä valveessa: Serotoniinin määrä vähenee NREM-uneen vaivuttaessa ja edelleen REM-unta edeltävästi samoin kuin noradrenaliinin, jota vapauttavat solut ovat inaktiivisia REM-unen aikana. Oreksiini on pääasiallisesti stimuloiva välittäjäaine, ja sitä vapauttavien solujen yhteyksien vuoksi se vireyttää aivoja. REM-unen aikana oreksiinisolut ovat lepotilassa. Myös vapautuvan histamiinin määrä vähenee unen aikana. Asetyylikoliini on valveeseen ja REM-uneen liittyvä välittäjäaine. Näille tiloille on yhteistä aivokuoren sähköisen toiminnan EEG:ssä havaittava epäsynkronisaatio. Unen aikana gamma-aminovoihapon eli GABA:n ja galaniinin vapautuminen uniaktiivisesta hypothalamuksen ventrolateraalista preoptisesta tumakkeesta (VLPO) lisääntyy. (Berry 2012, Szymusiak ja McGinty 2008.)

Unen ja vireystilan säätelyjärjestelmän solut luokitellaan unen ja valveen suhteen niiden aktiivisuuden eli aktiopotentiaalien muodostuksen tiheyden perusteella. Edelleen solut voidaan luokitella eri unen vaiheiden tai tietyn käyttäytymisen (esim. koe-eläimen ympäristöä tutkiskelevan käyttäytyminen) aikana aktiivisiksi tai inaktiivisiksi (esim. REM-on/REM-off, NREM-on/off). Tällaiseen luokitteluun on päästy yksittäissolurekisteröintien tai solunulkoisten rekisteröintien ja histokemiallisten menetelmien avulla. (McCarley 2007, Szymusiak ja McGinty 2008.)

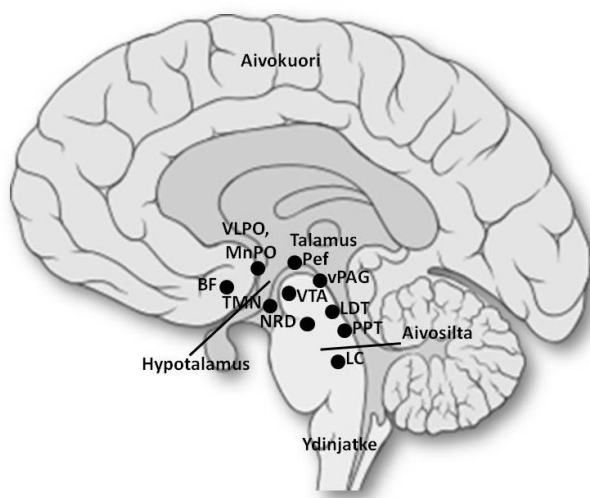
Neurokemiallisen, kuten unipainetta lisäävän molekyylin lineaarista kertymistä vastaavan prosessin lisäksi vireystilan säätelyyn liittyy rytmillisuus. Vireystila laskee ja nousee syklisesti useita kertoja päivässä noin puolentoista tunnin jaksoissa, vuorokauden mittaisissa jaksoissa ja pitkien aikojen kuluessa, esimerkiksi vuodenajan mukaan. Vireystilaan vaikuttavat aivojen itsensä synnyttämät rytmit, joita ohjaavat perinnölliset, geenien ohjaamat kellokoneistot, kuten takaisinkytketyn molekyylikellokoneiston ylläpitämä sisäsyntyinen vuorokausirytm, ympäristökijät, kuten biologista kelloa tahdistavat, retinohypotalaamista rataa kulkevat valoimpulssit sekä hermosolujen hyvin monimutkainen kommunikaatio toistensa kanssa, niiden sisäiset ominaisuudet sekä rakenteelliset ja toiminnalliset tilat. (Bear 2001, Buzaki 2006.)

NREM-unen aikana sekä keskisuurten anestesia-aineannosten aikaansaamassa tilassa aivokuoren solut siirtyvät ns. kaksoisstabiiliin tilaan: neuronit vaihtelevat toimintaansa valveelle tyypillisestä depolarisoituneesta, aktiopotentiaaleja tiheästi laukovasta tilasta (ns. up-state) hiljaiseen, hyperpolarisoituneeseen tilaan (down-state), jonka aikana synaptinen tiedonsiirto sammuu ja joka kestää noin 100 millisekuntia kerrallaan ennen uutta depolarisoitunutta tilaa (Alkire, Hudetz, Tononi 2009).



TAULUKKO 1 VIREYSTILAN SÄÄTELYJÄRJESTELMÄN TOIMINNALLINEN JAKO JA AIVOALUEISTA TEKSTISSÄ KÄYTETYT LYHENTEET.

1. Vireyttävä järjestelmä	Lyhenne
1.1. Dorsaalinen aktivoiva retikulaarinen järjestelmä	Dorsaalinen ARAS
1.1.1. Pedunculopontininen tegmentaalin tumake	PPT
1.1.2. Laterodorsaalinen tegmentaalin tumake	LDT
1.2. Ventraalinen aktivoiva retikulaarinen järjestelmä	Ventraalinen ARAS
1.2.1. Raphen tumakkeet	NRD
1.2.2. Locus coeruleus	LC
1.2.3. Hypotalamus	
1.2.3.1. Oreksinerginen perifornikaalinen alue	Pef
1.2.3.2. Tuberomamillaaritumake	TMN
1.3. Ventraalinen tegmentaalin alue	VTA
1.4. Ventraalinen periakveduktaalinen harmaa	vPAG
1.5. Etuaivojen pohjaosa – kolinerginen osa	BF
1.6. Aivokuori	-
2. Unta tuottava järjestelmä	
2.1. Hypotalamuksen ventrolateraalin preoptinen alue	VLPO
2.2. Hypotalamuksen mediaanin preoptinen alue	MnPO
3. Talamus	-



KUVA 1 TÄRKEIMMÄT VIREYTTÄVÄT JA UNTA TUOTTAVAT AIVORAKENTEET. KAAVIOMAINEN KUVA AIVOISTA ON MUOKATTU WIKIMEDIA COMMONS – KUVAN POHJALTA (LYNCH 2012). AIVORAKENTEIDEN KARKEA SIJAINTI PERUSTUU LÄHTEISIIN KAHLE JA FROTSCHER 2003, SAPER YM. 2005 JA BERRY 2012.

## 1.4 VIREYTTÄVÄN JÄRJESTELMÄN RAKENNE JA TOIMINTA

Unen ja vireystilan säätelyjärjestelmän vireyttä ylläpitävään järjestelmän muodostavat useat erilliset alajärjestelmät (taulukko 1). Tämän tutkielman laajuudessa joudun väistämättä tyytymään jaottelussa ja eri osien toiminnan kuvaamisessa osin karkeaankin yleistämiseen.

Ytimen jatkeesta keskiaivojen etuosaan asti yltää hermosolujen pitkien ja moniulotteisten haarakkeiden muodostama verkosta, aivoverkosto eli *formatio reticularis RF*, joka säätelee monia hermoston toimintoja, mukaan lukien vireystilan ylläpitoa. RF osallistuu vireystilan säätelyyn lisäksi verenpaineen, sykkeen, hengityksen, motoristen toimintojen säätelyyn. Sinne tulee afferenttien aistiratojen lisäksi yhteyksiä aivokuorelta, pikkuaivoista, punatumakkeesta ja pallidumista. Efferenttejä yhteyksiä lähtee selkäyttimeen, talamuksen intralaminaarisiin tumakkeisiin, hypothalamuksen oraaliseen osaan ja septumiin. Erityisesti kipuaistiärsykkeet ja aivokuorelta peräisin olevat impulssit aktivoivat RF:n vireystilaa sääteleviä osia voimakkaasti ja saavat aikaan nopeasti vireytymisen. RF:a sähköisesti ärsyttämällä saadaan objektiivisesti aikaan aivosähkökäyrässä nähtävä vireytyminen; havainto, jonka Giuseppe Moruzzi ja Horace Magoun osoittivat jo 1940-luvulla. (Bear 2001, Kahle ja Frotscher 2003.)

Aivoverkoston lisäksi aivojen syvissä osissa on useita vireystilan säätelyyn vaikuttavaa tumaketta, jotka yhdessä muodostavat usein ns. nousevaksi retikulaariseksi järjestelmäksi kutsutun kokonaisuuden, ARAS:n. Vaikka laaja vaurio RF:ssä aiheuttaa koomatilan, ei minkään yksittäisen vireyttävän järjestelmän osan tuhoutuminen näytä tähän kykenevän (Jones 2008). Sen sijaan niillä näyttää olevan toiminnallista päällekkäisyyttä. Retikulaarinen aktivoiva järjestelmä jaetaan dorsaaliseen osaan (pedunculoponsin tegmentaalin tumake (PPT) sekä laterodorsaalinen tegmentaalin tumake (LDT)) ja ventraaliseen osaan (dorsaalinen saumatumake eli raphe-tumake (NRD) sekä sinertävä aivotäplä (locus coeruleus, LC), joista yhteydet kulkevat hypothalamuksen tuberomammillaaritumakkeeseen (TMN) ja perifornikaaliseen oreksinergiseen hypothalamukseen (Pef)) (dorsal/ventral ascending reticular activating system, ARAS) (Berry 2012). Käytän tätä jakoa tutkielmassani, vaikka ARAS-käsite on osin vanhentunut (McCarley 2007). Lisäksi vireyttävään järjestelmään lasketaan usein kuuluvaksi ventraalinen tegmentaalin alue (VTA) ja ventraalinen periaqueductaalinen harmaa (vPAG) sekä etuaivojen pohjaosa, erityisesti sen kolinerginen osa (BF). (Szymusiak ja McGinty 2008, McCarley 2007, Berry 2012.)

### 1.4.1 ARAS

#### DORSAALINEN ARAS: LATERODORSAALINEN JA PEDUNKULOPONSIN TEGMENTAALISET TUMAKKEET

Dorsaalisen ARAS:in (Kuva 2 A.) osan muodostavat asetyylikoliinia vapauttavat, valveen ja REM-unen aikana aktiiviset PPT ja LDT, jotka hermottavat talamuksen intralaminaarisia ja mediaalisia tumakkeita, hypothalamusta sekä keskiaivoja (Berry

2012). Talamokortikaalisia hermosoluja ne aktivoivat joko suoraan nikotiiniherkkien tai muskariiniherkkien M1 reseptorien kautta tai epäsuorasti estämällä inhiboivia, GABAergisiä retikulotalaamisia hermosoluja (Franks 2008).

### **VENTRAALINEN ARAS: LOCUS COERULEUS JA RAPHE-TUMAKE**

Ventraalinen osa nousee NRD:stä sekä LC:sta, muodostaa väliaseman lateraaliseen hypotalamukseen ja stimuloi etuaivon pohjaosan kolinergisiä, aivokuorelle projisoivia soluja yhdessä hypotalamuksen TMN:n ja Pef:n hermosolujen kanssa (Berry 2012).

LC (kuva 2B) on aivojen suurin noradrenergisten solujen soomaosien keskittymä. Se sijaitsee neljännen aivokammion, ja osin aivonesteviemärin edessä, lähellä neljännen aivokammion etuosaa. LC:stä lähtee noradrenergisia ratoja useille alueille. Tärkeimmät projektiot kulkevat aivokuorelle (*cortex cerebri*), hypotalamukseen, mantelitumakkeeseen (*corpus amygdaloideum*), aivotursoon (*hippocampus*) sekä pikkuaivoihin (*cerebellum*) ja etuaivojen pohjaosaan. Noradrenergisiä projektioita kulkee myös selkäytimen etu- ja sivusarveen. LC:n soluissa on myös peptidivälittäjäaineita, kuten neurotensiiniä ja enkefaliinia (Kahle ja Frotscher 2003). LC:n hermosoluista vapautuvan noradrenaliinin tiedetään myös, pääasiallisesti alfa1-reseptorivälitteisesti, depolarisoivan talamokortikaalisia hermosoluja (Samuels ja Szabadi 2008a).

LC:n aktiivisuusprofiili muistuttaa NRD:n aktiivisuutta: solut ovat pääasiassa valveaktiivisia, aktiivisuus vähenee NREM-uneen tultaessa ja vaimenee lähes kokonaan REM-unen ajaksi (Berry 2012, McCarley 2007). LC stimuloi etuaivojen pohjaosan kolinergisiä soluja  $\alpha 1$ -, ja  $\beta 1$ -adrenoseptorivälitteisesti, mutta estää unta tuottavan hypotalamuksen mediaanisen preoptisen alueen (MNPO) GABAergisiä soluja  $\alpha 2$ -reseptorivälitteisesti, mikä ylläpitää valvetta (Samuels ja Szabadi 2008a). Fysiologisen valveen aikana suoraviivaisin viireyttä ylläpitävä vaikutus, jonka LC:n noradrenergisten solujen aktiivisuus aiheuttaa, on toisen hypotalamuksen unta tuottavan osan, VLPO:n inhibitio alfa2-reseptorivälitteisesti (Szymusiak ja McGinty 2008).

NRD:n (kuva 2 C) solut ovat aktiivisimmillaan valveen aikana, vähentävät aktiivisuutta NREM-unessa ja vaikenivat REM-unen ajaksi. Solunulkoisten rekisteröintien ja histokemiallisten menetelmien perusteella nämä solut sisältävät serotoniinia. (McCarley 2007.)

Edellä esitetty kuvaus eri tumakkeiden toiminnasta on yksinkertaistus, sillä yhteydet järjestelmässä kulkevat molemminpuolisesti eri osien sekä muiden autonomisen hermoston toimintoja säätelevän järjestelmän, kuten muun aivoverkoston rakenteiden välillä. Osa yhteyksistä toimii positiivisen palautejärjestelmän tavoin ja mahdollistaa voimakkaat tilan muutokset, osin yhteydet säätelevät negatiivisen palautejärjestelmän tavoin toisiaan ja omaa aktiivisuuttaan. Esimerkiksi ARAS:n osat kommunikoivat keskenään. NRD:en tulee suoria aksoniyhteyksiä LC:stä (Samuels ja Szabadi 2008a, Hopwood & Stamford 2001). LC:stä laskevat, noradrenaliinia vapauttavat hermosyyt lisäävät NRD-tumakkeen solujen spontaania impulssitaajuutta alfa1-reseptorien välityksellä (Hopwoodi ja Stamford 2001). Elektrofysiologisten tutkimusten mukaan NRD-solujen impulssitaajuus laskee, kun sinne saapuvien noradrenergisten

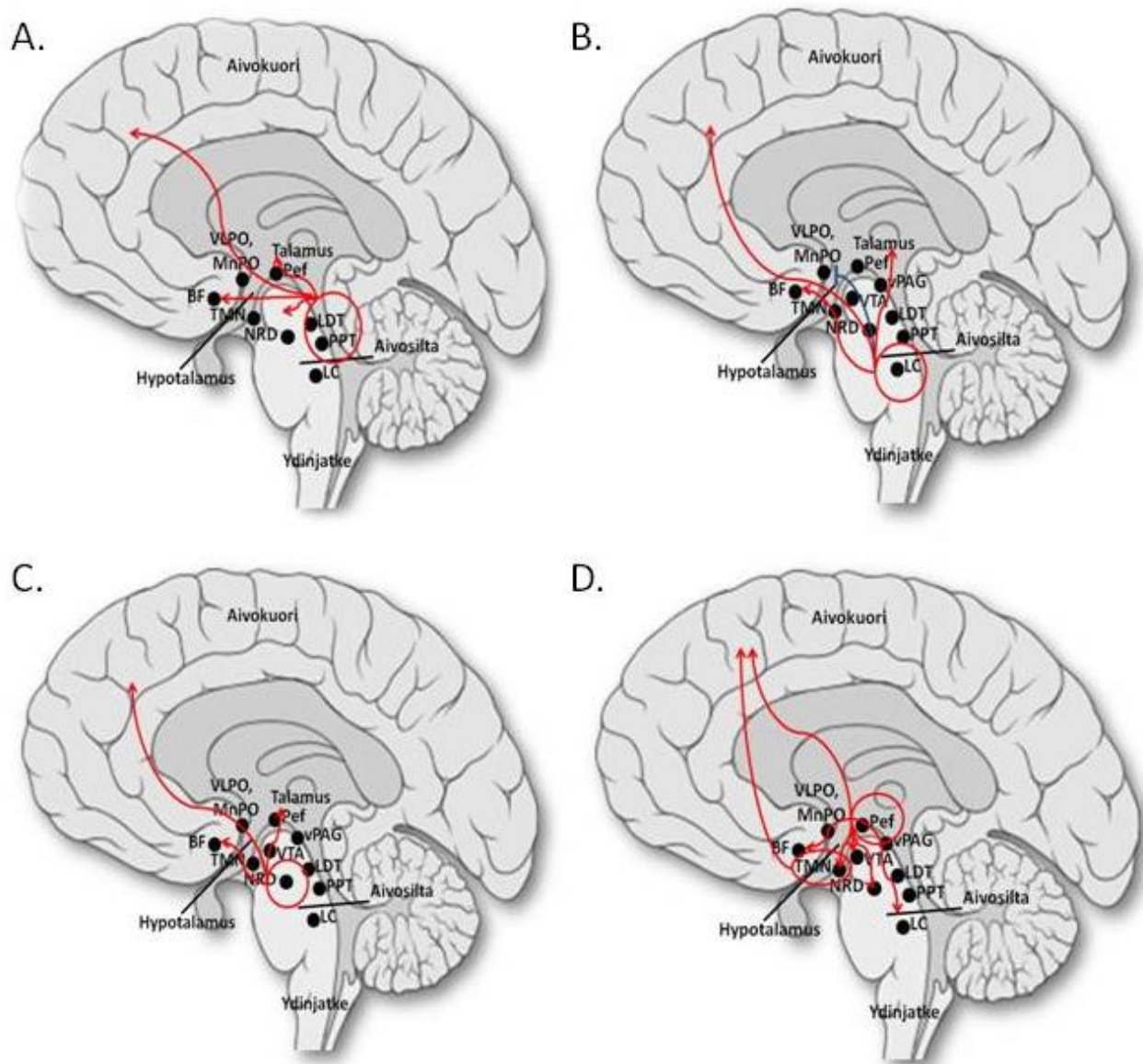
aksonipäätteiden alfa2-autoreseptorit aktivoituvat (Hopwood ja Stamford 2001). LC aktivoi alfa1-välitteisesti PPT:n ja LDT:n valveaktiivisia soluja ja estää REM-uniaktiivisia soluja alfa2-adrenoseptorien välityksellä (Samuels ja Szabadi 2008b).

#### 1.4.2 VIREYTTÄVÄ HYPOTALAMUS

##### PERIFORNIKALINEN ALUE JA TUBEROMAMILLAARITUMAKE

Pääasiassa hypothalamuksen lateraalisella perifornikaalisella alueella (kuva 2D) sijaitsevien oreksiini 1 ja oreksiini 2 (hypokretiini A ja B) –välittäjäainetta sisältävien hermosolujen aksonien päät stimuloivat laajalla rintamalla muita vireyttäviä aivorakenteita, kuten LC:n, TMN:n ja NRD:n soluja, jotka puolestaan ovat estävien synapsien välityksellä takaisin yhteydessä Pef:iin (Berry 2012, Samuels ja Szabadi 2008a). Pef stimuloi myös voimakkaasti valveaktiivista kolinergistä BF:a, hypothalamuksen keskiviivan alueen tumakkeita, VTA:ta ja aivokuorta (Szymusiak ja McGinty 2008). Oreksiinisoluilla on laajojen yhteyksiensä vuoksi teoriassa vaikutusmahdollisuus lähes koko muuhun vireyttävään järjestelmään. Niiden myös tiedetään pitävän itsestään yllä aktiivisuutta, jollei unen aikana, mahdollisesti BF:n tietyt GABAergiset solut, estä niitä (Jones 2008). Oreksiinisolujen aktiivisuus lakkaa unta edeltävästi ja narkolepsian tiedetään liittyvän oreksiinin vajaukseen (Szymusiak ja McGinty 2008). Narkolepsia-katapleksiapotilailla 90 %:lla oreksiinin määrä selkäydinnesteessä on pienentynyt tai mittaamattomissa (Hublin 2008). Valveen aikana oreksiinisolujen aktiivisuus ja lihastonus korreloivat positiivisesti keskenään (Jones 2008).

Hypothalamuksen tuberomamillaaritumake (kuva 2 D) sijaitsee hypothalamuksen heikosti myelinisoituneessa osassa nisäisäkkeiden (*corpus mamillare*) sivuilla ja yläosan päällä (Kahle ja Frotscher 2003). TMN:n histamiinia sisältävien solujen pitkät aksonit vireyttävät aivokuorta valveen aikana suoraan; NREM- ja REM-unen aikana ne ovat VLPO:n GABAergisen eston alaisuudessa (Szymusiak ja McGinty 2008).



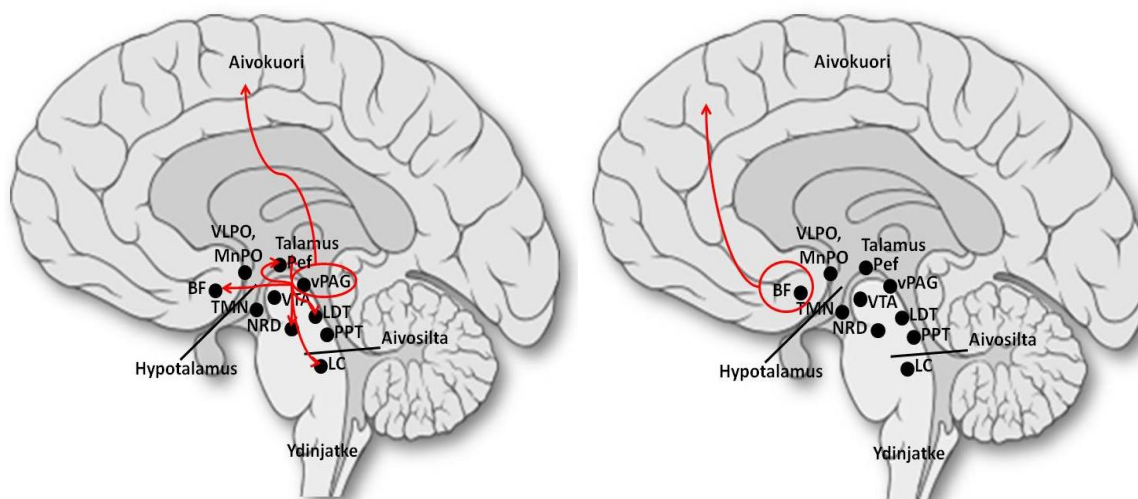
**KUVA 2. A. AIVOSILLAN VIREYTTÄVÄT TUMAKKEET**, KOLINERGISET PEDUNKULOPONSIN TEGMENTAALINEN TUMAKE (**PPT**) JA LATERODORSAALINEN TEGMENTAALINEN TUMAKE (**LDT**), LÄHETTÄVÄT TIHEÄT PROJEKTIOIT TALAMUKSEN INTRALAMINAARISEEN, KESKILINJAN JA RETIKULAARITUMAKKEESEEN. LISÄKSI AIVORUNGON KOLINERGISET HERMOSOLUT PROJISOIVAT TOISIIN VIREYTTÄVIIN TUMAKKEISIIN, KUTEN AIVOVERKOSTON ERI OSIIN, PONSIN ORAALISEEN TUMAKKEESEEN, PREFRONTAALIKORTEKSILLE SEKÄ ETUAIVOJEN POHJAOSAN (**BF**) MAGNOSELLULAARISIIN KOLINERGISIIN SOLUIHIN. **B. AIVOSILLASSA** SIJAITSEE KESKEINEN VIREYTTÄVÄ TUMAKE, NORADRENERGINEN SINERTÄVÄ AIVOTÄPLÄ, ELI LOCUS COERULEUS (**LC**). LC SEKÄ VIREYTTÄÄ ALFA1- JA BETA1-VÄLITTEISESTI MM. AIVOKUORTA, TALAMUKSEN TUMAKKEITA JA MUITA VIREYTTÄVÄN JÄRJESTELMÄN OSIA ETTÄ ESTÄÄ ALFA2-VÄLITTEISESTI UNTA AIHEUTTAVAN JÄRJESTELMÄN SOLUJA. **C. YDINJATKEEN ALUEELLA** VIREYTTÄVÄ DORSAALINEN RAPHEN TUMAKE (**NRD**) LÄHETTÄÄ SYITÄ AIVOKUORELLE, ETUAIVOJEN POHJAOSAAN, MUIHIN VIREYTTÄVIIN TUMAKKEISIIN SEKÄ TALAMUKSEN TUMAKKEISIIN. **D. HYPOTALAMUKSEN VIREYTTÄVÄT TUMAKKEET** VAIKUTTAVAT LAAJA-ALAISESTI. LATERAALISEN HYPOTALAMUKSEN PERIFORNIKAALISEN ALUEEN (**PEF**) OREKSINERGISET SOLUT PROJISOIVAT MUIHIN VIREYTTÄVIIN TUMAKKEISIIN, TALAMUKSEEN JA AIVOKUORELLE. SAMOIN TUBEROMAMILLAARISEN TUMAKKEEN (**TMN**) HISTAMIINISOLUT VAIKUTTAVAT LAAJA-ALAISESTI. KAAVIOMAINEN KUVA AIVOISTA ON MUOKATTU WIKIMEDIA COMMONS –KUVAN (LYNCH 2012) POHJALTA.

### 1.4.3 MUU VIREYTTÄVÄ JÄRJESTELMÄ

#### VENTRAALINEN TEGMENTAALINEN ALUE JA VENTRAALINEN PERIAKVEDUKTAALINEN HARMAA

VTA sijaitsee hyvin lähellä Parkinsonin taudin patofysiologiasta tuttua substantia nigrää ja kuten substantia nigrassa, VTA:ssakin solujen pääasiallinen välittäjäaine on dopamiini (Bear ym. 2001). VTA:n soluilla ei ole merkittävää uni-valvevaiheeseen liittyvää aktiivisuusrytmiä, mutta valveen aikana useiden aivoalueiden solunulkoinen dopamiinipitoisuus on unen aikaista suurempi (Berry 2012). Selvää syy-seurausyhteyttä VTA:n aktiivisuuden ja vireytymisen kesken ei tunneta, mutta VTA:ta pidetään silti usein vireyttävänä tumakkeena (Franks 2009).

vPAG:n alueelta on löydetty dopaminergisiä hermosoluja, jotka ovat aktiivisia *c-fos*-geeniekspression perusteella valveen aikana ja jotka projisoivat unen ja valveen säätelyn kannalta keskeisille alueille, kuten BF:n kolinergisille alueille, LDT:hen, LC:hen, DR:än, lateraalisen hypotalamuksen oreksiinisoluille sekä talamukseen ja aivokuorelle (McCarley 2007). Tämän alueen tuhoutuminen johtaa unen määrän merkittävään kasvuun, minkä vuoksi sitä pidetään tärkeänä keskiaivojen vireyttävänä tumakkeena (Berry 2012).



**KUVA 3. KESKIAIVOJEN JA BASAALISEN ETUAIVON VIREYTTÄVÄT TUMAKKEET:** KESKEISIMPIÄ OVAT GLUTAMATERGISET TUMAKKEET KESKIAIVOJEN AIVOVERKOSTOSSA (EI KUVASSA), DOPAMINERGISET VENTRAALINEN TEGMENTAALINEN ALUE (**VTA**) SEKÄ VENTRAALINEN PERIAKVEDUKTAALINEN HARMAA ALUE (**vPAG**). DOPAMINERGISET RADAT JOHTAVAT VIREYTYMISEEN VAIKUTTAMALLA TALAMUKSEEN, KORTEKSILLE, BF:ÄÄN SEKÄ VTA:N KAUTTA LISÄKSI ACCUMBENS-TUMAKKEESEEN. BF:N VALVEAKTIIVISET SOLUT VAIKUTTAVAT MONIMUTKAISELLA TAVALLA LIMBISEEN JÄRJESTELMÄÄN JA AIVOKUORELLE SEKÄ TALAMUKSEN VALIKOITUIHIN SOLUIHIN. KAAVIOMAINEN KUVA AIVOISTA ON MUOKATTU WIKIMEDIA COMMONS –KUVAN (LYNCH 2012) POHJALTA.

## **ETUAIVOJEN POHJAOSA**

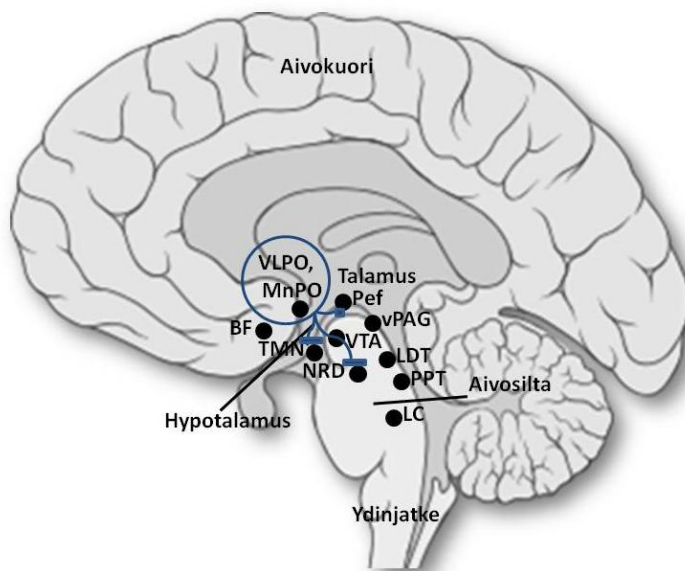
Etuaivojen pohjassa (BF) on ainakin kolinergisiä, GABAergisiä ja glutamaattia välittäjäaineenaan käyttäviä valvetta ylläpitäviä soluja (Wigren 2009). Kolinergiseen osaan kuuluu soluryhmiä, joista tärkeimpiä ovat mediaalinen septumtumake ja substantia innominatan Meynertin tyvitumake (Meynert nucleus basalis) (Bear ym. 2001, Kahle & Frotscher 2003). Valveen aikana BF:n kolinergiset solut osallistuvat aivokuoren vireytymiseen (McCarley 2007). Unen homeostaattisen säätelyn kannalta näyttää olevan keskeistä, että valveen aikana BF:n solujen aktiivisuuden seurauksena kertyy – mahdollisesti muuttuneen kuljettajaproteiiniaktiivisuuden tai typpioksidin vapautumisen seurauksena – puriinukleosidi adenosinia, joka estää adenosini A1-reseptorivälitteisesti näitä soluja ja johtaa lopulta nukahtamiseen (McCarley 2007). Aktiivisina BF:n GABA-solut disinhiboivat aivokuorta (Berry 2012), ja adenosinin kertyminen heikentää myös näiden solujen vireyttävää vaikutusta (McCarley 2007). Osa GABA-soluista on kuitenkin aktiivisia hidasalttouden aikana ja valveessa LC:n noradrenaliini estää niitä alfa2-reseptorin välityksellä (Jones 2008).

## **1.5 UNTA AIHEUTTAVAN JA YLLÄPITÄVÄN JÄRJESTELMÄN RAKENNE JA TOIMINTA**

### **1.5.1 UNTA TUOTTAVA HYPOTALAMUS**

#### **VENTROLATERAALINEN JA MEDIAALINEN PREOPTINEN ALUE**

Hypotalamuksen heikosti myelinisoituneeseen, nimensä mukaisesti näköhermon ristin etupuolella sijaitsevaan preoptiseen osaan, kuuluu unen aikana aktiivisia solualueita, ventrolateraalin (VLPO) sekä mediaalinen preoptinen (MnPO) alue (Kahle & Frotscher 2003, Szymusiak, McGinty 2008). Suurin osa näiden alueiden soluista sisältää GABA- ja galaniini-välittäjäainetta, ja niiden on todettu *c-fos*-ekspression sekä elektrofysiologisen aktiivisuuskaavan perusteella olevan NREM- ja REM-unen aikana aktiivisia. VLPO:n merkitys korostuu unen ylläpitäjänä ja MnPO:n unijakson aloituksessa. MnPO:n solut aktivoituvat maksimaalisesti pitkitetyn valveen aikana. Nämä aivoalueet reagoivat aivojen lämpötilamuutoksiin sekä sitovat unen ja unen aikaisen kasvuhormonin vapautumisen toisiinsa: kasvuhormonia vapauttava hormoni (GHRH) lisää VLPO- ja MnPO-alueiden solujen aktiivisuutta ja unta. (Szymusiak, McGinty 2008.)



**KUVA 4. UNTA AIHEUTTAVAN JÄRJESTELMÄN TÄRKEIMMÄT TUMAKKEET:** VENTROLATERAALINEN PREOPTINEN ALUE (VLPO) HYPOTALAMUKSESSA INHIBOI VOIMAKKAASTI TMN:Ä JA USEIMPIA MUISTA VIREYTTÄVISTÄ TUMAKKEISTA. ANTERIORISEN HYPOTALAMUKSEN MEDIAANISEN PREOPTISEN ALUEEN (MNPO) GABAERGISET SOLUT) ESTÄVÄT OREKSINERGISTÄ PEF:TTÄ SEKÄ KESKIAIVOJEN JA AIVORUNGON VIREYTTÄVIEN TUMAKKEIDEN SOLUJA. KAAVIOMAINEN KUVA AIVOISTA ON MUOKATTU WIKIMEDIA COMMONS –KUVAN POHJALTA (LYNCH 2012).

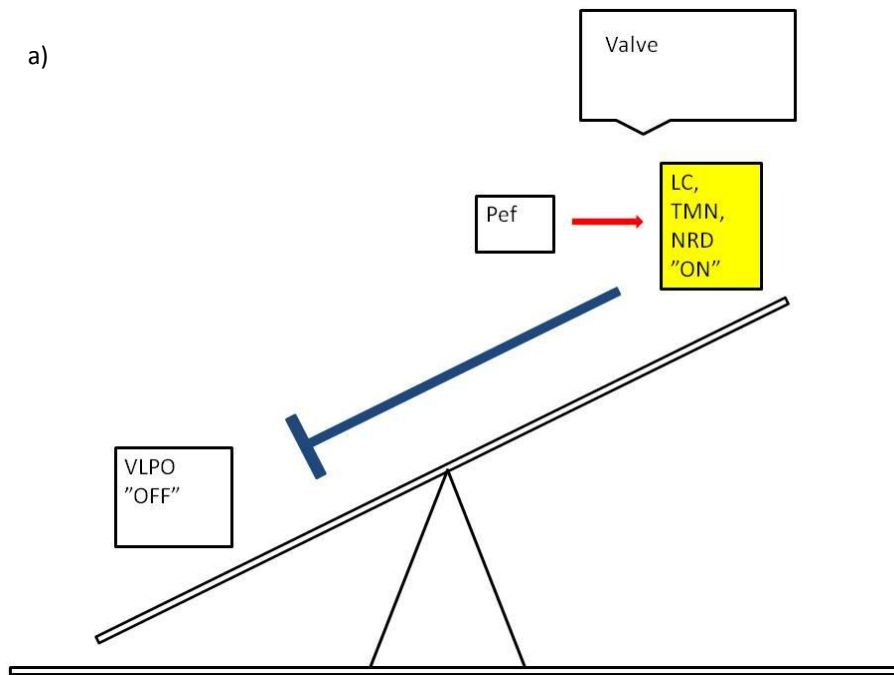
## 1.6 KEINULAUTAMALLI

Valveen aikana aisti-impulssit, aivokuoren aktiivisuus ja vireyttävän järjestelmän osat itse pitävät yllä omaa aktiivisuuttaan. Tilannetta voi yksinkertaistettuna kuvata seuraavanlaisesti: Oreksiinia vapauttavat solut (Pef) aktivoivat histaminergisia (TMN), noradrenergisiä (LC) ja serotonergisiä (NRD) soluja, jotka estävät unta tuottavaa järjestelmää (Kuva 5a). Nukahtaminen tapahtuu, kun VLPO aktivoituu ja vastavuoroisten yhteyksiensä takia estää valvejärjestelmää GABAa vapauttamalla. Valvejärjestelmän toiminnan laantuminen johtaa VLPO:n disinhibitoon, mikä vahvistaa edelleen sen toimintaa (Kuva 5b).

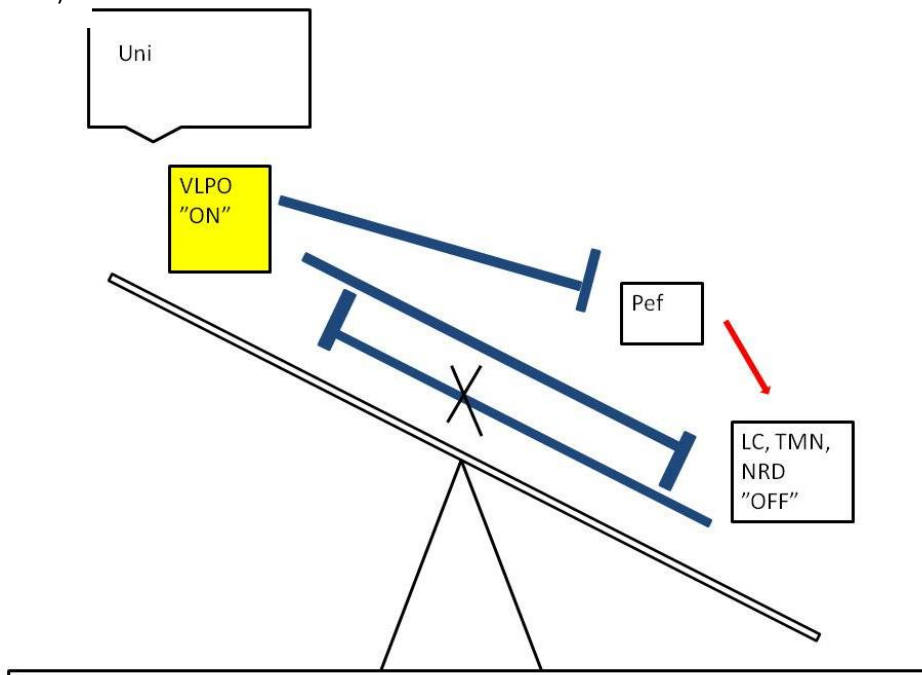
Järjestelmässä ajatellaankin olevan näiden vastavuoroisten kytkentöjen takia sisäänrakennettu kiikku- tai keinulauta- eli flip-flop-katkaisin: fysiologinen nukahtaminen on nopea siirtymä tilasta toiseen; välitilaa ei kuulu olla. Oreksiinisolujen merkitys mallissa on tiloja stabiloiva. (Szymusiak, McGinty 2008)



a)



b)



**KUVA 5 KEINULAUTAMALLI.** VALVEJÄRJESTELMÄN AKTIIVISUUS ESTÄÄ UNTA TUOTTAVAA JÄRJESTELMÄÄ. UNTA TUOTTAVAN JÄRJESTELMÄN AKTIVOITUMINEN VÄHENTÄÄ TÄTÄ ESTOVAIKUTUSTA VASTAVUOROISTEN YHTEYKSIEN VUOKSI. TILOJEN VAIHTUMINEN ON NOPEA ILMIÖ. OREKSIINIJÄRJESTELMÄ STABILOI MALLIA.

## 1.7 TALAMUKSEN JA AIVOKUOREN RYTMIT

Talamus ja aivokuori molemmat aikaansaavat hermosolujen ja hermoverkkojen rytmillistä aktiivisuutta (Steriade 2006). Rytmillinen aktiivisuus on keskeinen hermosolujen ja –verkkojen toimintapiirre, ja eri muodoissaan se näyttää liittyvän niin oppimiseen, muistijälkien vahvistamiseen kuin tietoisten kokemusten synnyttämiseenkin (Massimini ym. 2009). Tavanomaisesti aivojen rytmillisuus mielletään eri vireystiloille ominaisiksi taajuuskaistoiksi aivosähkökäyrän (EEG) rekisteröinneissä (Taulukko 1): esimerkiksi syvässä unessa 1-4 hertsin korkea-amplitudiset delta-aallot ovat yliedustettuina, valveessa nopea, mutta matalataajuinen beeta-rytmi (Buzsaki 2006). Todellisuudessa eri vireystiloissa aivot, käytännössä aivokuoren solut, talamokortikaaliset ja kortikotalaamiset solut sekä talamuksen verkkotumakkeen solut, synnyttävät muodoltaan erilaisia, sekä hitaita että nopeita, paikallisia ja yleistyviä rytmejä elektrofysiologisten ominaisuuksiensa ja yhteyksiensä pohjalta (Steriade 2006). Aivokuori kykenee itse synnyttämään hidastaaajuista (<1Hz) sekä deltataajuista oskillaatiota, aivokuoren ja talamuksen solut ovat toisiinsa tiiviissä toiminnallisessa yhteydessä (Steriade 2006) ja vireystilansäätelyjärjestelmä taas vaikuttaa talamuksen verkkotumakkeeseen ja sitä kautta talamokortikaalisten rytmien syntyyn (McCarley 2007, Szymusiak ja McGinty 2008). Aivokuoren solujen rytmilliseen toimintaan vaikuttaa myös aivokuorelle projisoivat vireystilan säätelyjärjestelmän vapauttamat välittäjäaineet suoraan (Steriade 2006).

TAULUKKO 2. ELEKTROENKEFALOGRAFIAN TAAJUUSKAISTAT JA TYYPILLINEN ESIINTYMISVAIHE (S = NREM SLEEP STAGE) HARRISIN (2005) ,<sup>A</sup>BUZSAKIN (2006) JA <sup>B</sup>MCCARLEYN (2007) MUKAAN.

Delta	< 4 Hz	Syvä uni
Hidasaallot <sup>A</sup>	<1 Hz	Uni, in vitro aivokuorileikkeessä
Theeta	4 – 8 Hz	S1
Alfa	8-13 Hz	Valve – S1
Unisukkulat <sup>A</sup>	10-20 Hz	S2
Beeta	>13 Hz	S1
Gamma <sup>B</sup>	~ > 40 Hz	Valve

### AIVOKUOREN PAIKALLISET RYTMIT

Aivokuoren paikalliset rytmit näyttävät syntyvän pyramidaalineuronien ja välineuronien välisistä yhteyksistä sekä neuronien sisäisistä sähköisistä ominaisuuksista, jotka lopulta pohjautuvat ionikanavien toimintaan. Aivokuoren neuronit näyttävät itsestään synnyttävän siirtymiä hyperpolarisoituneesta tilasta lähelle aktiopotentiaalin laukeamiskynnystä ja päinvastoin. Ulkoiset ärsykkeet, sekä vireyttävän järjestelmän toiminta vähentävät aivokuoren neuronien hyperpolarisoivaa kalium-virtaa, jolloin nämä solut pysyvät lähellä aktiopotentiaalin laukeamiskynnystä. Esimerkiksi GABA-järjestelmää voimistavat lääkeaineet, kuten propofoli, taas vie solujen kalvojännitettä kauemmas aktiopotentiaalin

laukeamiskynnyksestä. Ulkoiset tekijät vuorovaikuttavat spontaanin toiminnan kanssa ja lopputulos riippuu sekä ulkoisista tekijöistä että niiden suhteesta sisäisten muutosten ajalliseen vaiheeseen. (Buzsaki 2006.)

Paikallisesti syntyvissä rytmeissä aktivaatioaallon kulun järjestyksen saattaa määrätä eri synapsien väliset voimakkuuserot (Buzsaki 2006). Toisin sanoin aktivaatioaalto kulkee sieltä, missä on voimakkaimmat synaptiset yhteydet. Lisäksi tiedetään niiden alkavan otsalohkojen alueelta useammin kuin muualta (Steriade 2006). Voimakkuuserojen säilyttäminen on muistijälkien tallessa pysymisen kannalta välttämätöntä. Sen sijaan yleisen synapsien voimakkuustason alas mitoittaminen saattaa olla hitaiden aaltojen keskeinen funktio (Tononi ja Cirelli 2006).

### TALAMOKORTIKAALISET RYTMIT

Perinteisesti talamus nähdään aisti-informaation portinvartijana, joka vireystilasta riippuen joko päästää uskollisesti aistimista tulevat impulssit aivokuorelle valveessa tai estää Informaation kulku unen aikana (Franks 2008). Verkkotumake (*Nucleus reticularis thalami*) muodostuu nimensä mukaisesti pääosan talamuksen ympäri verkkomaisesti järjestäytyneistä soluista (Pinault 2004). Verkkotumakkeen solut ovat GABAergisiä soluja, joista osa muodostavaa inhibitorisia synapseja TC-solujen kanssa. Valveessa vireyttävä järjestelmä estää verkkotumakkeen soluja sekä depolarisoi suoraan TC-soluja (Kuva 7 a) (Steriade 2006). Depolarisoituneina TC-solut pysyvät yksittäisiä impulsseja välittävissä tilassa. Kun vireyttävän järjestelmän toiminta hiljenee, hyperpolarisoituvat TC-solut, todennäköisesti K-vuotokanavien synnyttämän virran takia (Steriade 2006). Talamus synnyttää myös nukahtamisvaiheessa EEG:hen piirtyvät unisukkulat. Ne saavat nimensä EEG:ssä piirtyvän, sukkulaa muistuttavan muotonsa takia. Kirjallisuudessa unisukkuloiden taajuus määritellään hieman vaihtelevasti (esim. Franks 2008: 7-14Hz, Harris 2005: 10-16 Hz). (Franks 2008, McCarley 2007, Szymusiak, McGinty 2008).

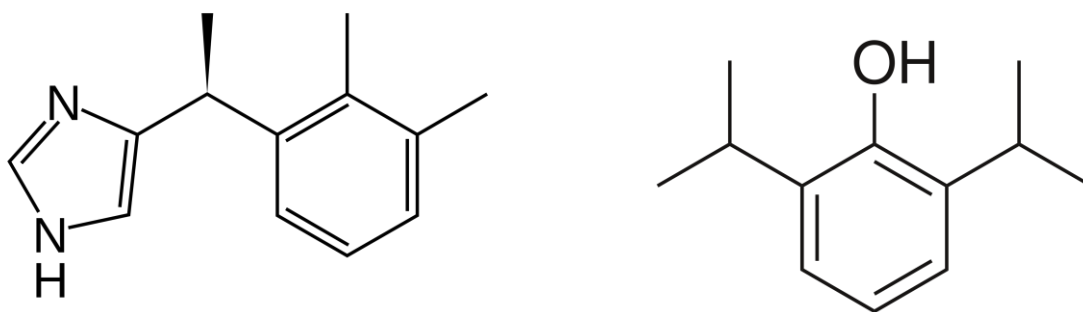
Mitä sitten tapahtuu? Hyperpolarisoituminen, kalvojännitteen riittävä painuminen alle normaalin lepokalvojännitteen, aktivoi jännitteestä ja solunsisäisestä kalsiumista riippuvan K-/Na-kationikanavan ja virta,  $I_h$ , alkaa hitaasti repolarisoimaan kalvojännitettä. Riittävän depolarisoituneella kalvojännitetasolla aktivoituu tietty Ca-kanava, jonka kautta kulkeva virta,  $I_T$ , muodostaa kymmeniä millisekunteja kestävästä depolarisaatioaallon harjan. Tämän depolarisaatioaallonharjalla pääsee syntymään usein sarja Na-kanavien aktivaatiosta johtuvia aktiopotentiaaleja. Tapahtumasarjan aikana solun sisään kertynyt kalsium aktivoi uudelleen hyperpolarisoivat K-kanavat (samalla kun depolarisoivaa virtaa läpi päästävät kanavat inaktivoituvat) ja tapahtumasarja toistuu. Tällainen sisäsyntyinen tapahtumasarja muodostaa delta-taajuisen oskillaattorin. (Pape 1996.)

Viimeisen vuosikymmenen aikana on osoitettu, että sensorinen informaatio pääsee perinteisestä käsityksestä poiketen myös unen aikana aivokuorelle, jossa prosessointi tapahtuu alitajuisesti (Massimini ym. 2009). Itse asiassa on olemassa kokeellista viitettä siitä, että talamokortikaaliset oskillaatiot unen aikana aiheuttavat tai pitävät yllä aivokuoren toiminnassa tilaa, jossa informaation tehokas integraatio, ja sen seurauksena tietoisuus, estyvät huolimatta impulssien

pääsystä aivokuorelle (Massimini ym. 2009). Tämä malli on mielenkiintoinen mahdollisuus myös anestesia-aineiden tajunnan vievän ominaisuuden taustalla.

## 1.8 DEKSMEDETOMIDIININ FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Deksmedetomidiini, medetomidiinin dextro-isomeeri, on erittäin selektiivinen  $\alpha_2$ -adrenoseptorien agonisti. Sen  $\alpha_2:\alpha_1$ -selektiivisyys on noin 7 kertaa suurempi ja tehokkuus 4-6-kertainen verrattuna esimerkiksi verenpainelääkkeenäkin käytettyyn klonidiiniin (Scheinin ym. 1992). Sen perusrakenteessa on hiilisillalla toisissaan kiinni olevat imidatsoli- ja dimetyylibentseenirenkaat (kuva 8). Sen jakautumisen puoliintumisaika on 6 minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika 2 h (Rozet 2008). Jakautumistilavuus on noin 200 litraa (Khan ym. 1999). Vaikutusprofiili on konsentraatiosta riippuva ja siten ei-lineaarinen: korkea pitoisuus aiheuttaa vasokonstriktiota (Scheinin et al. 1992) ja pitoisuuden väheneminen taas sentraalisella mekanismilla vasodilataatiota (Khan ym. 1999). Deksmedetomidiini metaboloituu maksassa ja sen aineenvaihdunnan lopputuotteista erittyy noin 95 % munuaisten kautta. Haittavaikutuksista hyvin yleisiä ovat bradykardia, hypo- ja hypertensio, yleisiä agitaatio, hyper- ja hypoglykemia, sydänlihasiskemia, sydäninfarkti, takykardia, pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuus, vieroitusoireet sekä hypertermia ja melko harvinaisia metabolinen asidoosi, hypoalbuminemia, 1. asteen eteis-kammiokatkos, sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen, hengenahdistus, vatsan turvotus, hoidon tehottomuus ja jano (Duodecimin Lääkkeet ja hinnat -tietokanta, luettu 9.1.2012).



KUVA 6 DEKSMEDETOMIDIININ (VAS.) JA PROPOFOLIN (OIK.) KEMIALLISET RAKENTEET. KUVIEN LÄHDE: WIKIMEDIA COMMONS.

### 1.8.1 ALFA<sub>2</sub>-ADRENOSEPTORIT

Alfa<sub>2</sub>-adrenoseptorit ovat G-proteiininkytkentäisiä solukalvoreseptoreja, jotka jaotellaan edelleen kolmeen alaluokkaan:  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - ja  $\alpha_{2C}$ -adrenoseptoreihin. Adrenoseptorien luonnollisia ligandeja ovat noradrenaliini sekä adrenaliini. Suurina pitoisuuksina muutkin katekoliamiinit, kuten dopamiini, voivat aktivoida reseptorin. Alfa<sub>2A</sub>- ja alfa<sub>2C</sub>-reseptoreja on keskushermostossa; alfa<sub>2A</sub>-reseptoreja lisäksi haimassa, rasvakudoksessa, munuaisessa, verihiutaleissa sekä sympaattisissa hermopääätteissä. Alfa<sub>2B</sub>-reseptorit esiintyvät verisuonten sileälihaksessa sekä muussa sileässä lihaskudoksessa ja munuaisessa. Alfa<sub>2</sub>-adrenoseptorit esiintyvät pääasiallisesti presynaptisina autoreseptoreina, jolloin ne aktivoituessaan vähentävät synapsipäätteestä vapautuvan välittäjäaineen määrää. Postsynaptisia reseptoreja on keskushermostossa, tietyissä verisuonissa, sekä verihiutaleissa, joissa alfa<sub>2A</sub>-adrenoseptorit välittävät verihiutaleiden aggregaatiota. Verisuonten sileässä lihaksessa olevat alfa<sub>2</sub>-adrenoreseptorit välittävät sileän lihaksen supistumiskäskyä (Khan ym. 1999). (Koulu 2007, Scheinin 2007.)

Deksmedetomidiniin arvellaan sitoutuvan LC:n noradrenaliinia vapauttavien hermosolujen autoreseptoreihin (alfa<sub>2A</sub>-adrenoseptorit) ja johtavan päätteen hyperpolarisaatioon, jolloin päätteestä vapautuvan noradrenaliinin määrä vähenisi (Khan et al. 1999). Alfa<sub>2</sub>-adrenoseptorin aktivoituessa niin sanottujen sisäänpäin tasasuuntaavien kaliumkanavien aukiolon todennäköisyys lisääntyy sekä jännitteestä riippuvien kalsiumkanavien aukiolon todennäköisyys vähenee (Khan ym. 1999). Nämä tapahtumat estävät solukalvon depolarisaatiota, mikä vaadittaisiin, jotta synapsipäätteestä vapautuisi välittäjäainetta. Näin deksmedetomidini saattaa estää autoreseptoriin sitoutuvan noradrenaliinin tavoin mm. noradrenaliinin vapautumista hermosolupäätteestä.

## 1.9 PROPOFOLIN FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Propofolin pääasiallisen vaikutusmekanismin ajatellaan olevan GABA-A-reseptorikompleksin aktivoiminen. Propofolin (2,6-di-isopropyylifenoli) kemiallisessa rakenteessa on bentseenirenkaaseen sitoutuneena kaksi propaaniryhmää sekä hydroksyyli ryhmä (Kuva 9) (Klostermann ym. 2000). Rakenne on yksinkertainen, ja aiheuttaa voimakkaan lipofiilisyyden. Sitä käytetäänkin soijapapuoöljyyn, glyseroliin ja kananmunan fosfatidiin liuotettuna. (Olkkola ja Scheinin 2007.)

Propofolin anestesia-annos on 1-2,5 mg/kg, jolloin anestesia kestää kolmesta kahdeksaan minuuttiin. Anestesia alkaa propofolin infuusiosta noin puolessa minuutissa aineen kulkeuduttua aivoihin. Farmakokinetiikka noudattaa kolmitilamallia. Nopean jakaantumisen puoliintumisaika vaihtelee tutkimuksittain 1-8 minuutin välillä, ja hitaan 30-70 minuutin välillä. Virkoaminen propofolianestesiasta tapahtuu nopeasti sentraalisen tilan puhdistuessa aineesta. Terminaalinen puoliintumisaika vaihtelee jopa 4-24 tunnin välillä. Metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa glukuroni- ja

sulfaattikonjugaateiksi, jotka poistuvat virtsaan. Munuaisten vajaatoiminta ei juuri vaikuta propofolin farmakokinetiikkaan. Vaarallisin haittavaikutus on suuriin pitoisuuksiin ja pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä niin kutsuttu propofoli-infuusiosyndrooma, joka voi olla tappava (Kam ja Cardone 2007). Propofoli lamaa hengitystä ja aiheuttaa vasodilataatiota sekä lisäksi lamaa sydäntä, mikä johtaa verenpaineen laskuun. Propofoli saattaa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia niihin taipuvaisilla henkilöillä ja liuottimena käytetyt rasva-emulsiot voivat aiheuttaa erityisesti pitkäaikaisessa sedaatiokäytössä muutoksia potilaan lipidiarvoihin. (Olkola ja Scheinin 2007, Scheinin ja Valtonen 2006.)

### 1.9.1 GABA-A RESEPTORIT

Gamma-aminovoihapon (GABA) reseptorit jaetaan kolmeen pääluokkaan, GABA-A-, GABA-B- ja GABA-C-reseptoreihin. GABA-A-reseptorit kuuluvat ligandin säätelemien ionikanavareseptorien suurperheeseen, kuten esimerkiksi nikotiiniherkät asetyylikoliiniireseptorit tai glysiiniireseptorit. Aktivoituneen GABA-A reseptorin hermosolua estävä vaikutus perustuu kloridi-ionien konduktanssin lisääntymiseen, minkä seurauksena hermosolu hyperpolarisoituu ja sen ärtyminen yli aktiopotentiaalin laukeamiskynnyksen vaikeutuu. Fysiologisessa tilanteessa aktivoitumiseen tarvitaan kahden GABA-molekyylin sitoutuminen reseptoriin. GABA-B reseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä reseptoreja, ja GABA-C-reseptorit ionikanavareseptoreita, jotka välittävät hermosolun nopeaa inhibitiota, kuten GABA-A-reseptoritkin. B- ja C-tyypin reseptoreja en käsittele tässä enempää. (Koulu 2007b.)

GABA-A reseptorit rakentuvat viidestä alayksiköstä. Nykyään tunnetaan 19 eri geenin koodaamaa alayksikkövaihtoehtoa, joista yleisimmin postsynaptisen hermosolun päätteen reseptoreissa esiintyvät alayksikkötyypit  $\alpha_{1-3}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_2$ . Muualla kuin synapsipäätteessä olevat GABA-A reseptorit aiheuttavat *toonista inhibitiota* hermosoluun. Vaihteleva matala GABA-pitoisuus riittää aktivoimaan näitä herkkiä, ns. ekstrasynaptisia GABA-A reseptoreita, joiden alayksikkökoostumus eroaa synapsipäätteen reseptorityypeistä. Ekstrasynaptisissa reseptoreissa on usein muualla harvinainen  $\delta$ -alayksikkö  $\alpha_4$ -,  $\alpha_5$ -, tai  $\alpha_6$ -alayksikön ja vaihtelevien  $\beta$ - tai  $\gamma_2$ -alayksiköiden kanssa; nämä reseptorit saattavat olla keskeisiä propofolin vaikutuksen välittäjinä (Franks 2008).

*Tooninen inhibitio:* Jatkuva taustalla oleva hermosolun inhibitio, jonka ajatellaan olevan seurausta synapsipäätteen ulkopuolella olevista hermosolukalvon GABA-A –reseptorien aktivoitumisesta. Vrt. *faasinen inhibitio*, eli hetkellinen inhibitio, joka johtuu presynaptisen hermosolun vapauttamasta GABasta.

GABA-A-reseptoriin kohdistuvien mutaatioiden vaikutuksista propofolin tehoon on olemassa kirjallisuudessa runsaasti näyttöä. Propofolin vaikutus eri soluihin vaihtelee solun GABA-A-reseptorin alatyypin mukaan ja spesifinen mutaatio

reseptoriin voi kokonaan jopa poistaa reseptorin herkkyuden propofolille. Propofolin tajuttomuutta aiheuttava vaikutus näyttää välittyvän ainakin  $\beta_3$ -alaysikön kautta:  $\beta_3$ -alaysikön muuntaminen geneettisesti niin sanotun knock-in-menetelmän avulla  $\beta_1$ -alaysikön kaltaiseksi johtaa propofolin heikentyneeseen kykyyn aiheuttaa hiirelle tajuttomuus.  $B_2$ -reseptorialaysikön vastaava muunnelma hiiressä vähentää hiiren herkkyyttä propofolin sedatoivalle vaikutukselle. (Katso esim. Forman, Chin 2008.)

GABA-A-reseptori kuuluu reseptorikompleksiin. Tämä tarkoittaa sitä, että reseptorissa on sitoutumiskohtat myös muille lääke- ja välittäjäaineille kuin GABA:lle. Bentsodiatsepiinit voimistavat sisäsyntyisen GABAn vaikutusta sitoutumalla erityiseen bentsodiatsepiinin sitoutumiskohtaan reseptorissa (Koulu 2007b). Bentsodiatsepiinien sitoutumiskohta sijaitsee mitä todennäköisimmin lähellä propofolin vaikutuskohtaa reseptorikompleksissa, sillä bentsodiatsepiinin sitoutumisjakauma ihmisaivoissa ja propofoli-infuusiosta aiheutuva glukoosiaineenvaihdunnan väheneminen korreloivat hyvin voimakkaasti ( $r = -0,86$ ,  $P < 0,0005$ ) Alkiren ja Haierin (2001) tutkimuksessa. Saman tutkimuksen mukaan GABA:n sitoutumisen ja propofolista johtuvan glukoosiaineenvaihdunnan vähenemisen korrelaatio on vain  $-0,29$ , mikä vahvistaa sitä käsitystä, että propofolin GABA-A-reseptorin aktiivisuutta voimistava ominaisuus on spesifinen vain tietyille tai tietyille reseptorin alatyypikokonaisuuksille.

Miten kemialliselta rakenteeltaan melko yksinkertainen propofoli oikein vaikuttaa GABA-A-reseptoriin? Tarkkaa mekanismia ei *in vivo* tunneta, mutta muutama yleisperiaate anestesia-aineiden proteiini-vuorovaikutuksista on silti tiedossa: anestesia-aineet sitoutuvat heikoin vuorovaikutusvoimin valmiina oleviin taskuihin proteiinien rakenteessa. Propofolin tapauksessa GABA-A-reseptorin  $\alpha$ - ja  $\beta$ -alaysikköjen yhtymäkohdassa olevat  $\alpha$ -alaysikön metioniini 236 ja  $\beta$ -alaysikön metioniini 286 saattavat olla osana tällaista sitoutumistaskua. Mutta anestesia-aineilla voi olla myös polaarisia vuorovaikutusvoimia kohdeproteiinin kanssa. Yhden mallin mukaan propofolin sitoutuminen GABA-A-reseptorikompleksiin pidentää aikaa, joka kuluu endogeenisen GABAn aiheuttaman reseptorin konformaatiomuutoksen palautumiseen; siten propofoli voisi vaikuttaa siirtämällä GABA-A-reseptorien tasapainoa auki olevan konformaation suuntaan. (Franks 2008.)

## 2 TUTKIELMAN TARKOITUS

Tutkielman tarkoituksena on koota systemaattisen kirjallisuushaun keinoin tutkittu tieto deksmedetomidiniin ja propofolin vaikutuksista fysiologisen vireystilansäätelyjärjestelmän eri anatomisiin osiin solu-, tumake- ja systeemitasolla. Kahden eri tavoin vaikuttavan lääkeaineen vaikutustapoja sekä fysiologisen unen mekanismeja vertaamalla pyrin löytämään keskeisiä tapahtumia, joita tietoisuuden katoaminen tai sen palaaminen edellyttää.

## 3 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

### 3.1 *SYSTEMAATTINEN KIRJALLISUUSHAKU*

Hain tutkielmaani sisältyvän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen aineiston Ovid MEDLINE(R) Daily Update ja Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present –tietokannoista käyttäen OvidSP-käyttöliittymää (versio OvidSP\_UI03.04.02.112) (Haku päivitetty 5.1.2012). Hain kirjallisuuden MeSH-termejä käyttäen taulukon 2. mukaisesti. Jos tietylle tumakkeelle ei ollut MeSH-termiä, tein haun kyseessä olevan rakenteen lähimmälle yläkäsitteelle (esim. ”hypotalamus” ”perifornikaalisen alueen” sijaan). Lisäksi hain näille tumakkeille tutkimusjulkaisuja niiden englanninkielisellä nimellä (keyword-haku). Missään haussa en rajoittanut näkökulmaa. Otin mukaan lopulliseen hakuun englanninkieliset tulokset, joissa päänäkemys oli deksmedetomidini ja/tai propofoli ja toisena näkemyksenä vähintään yksi haetuista aivorakenteista. Poistin päällekkäiset tulokset ja valitsin kysymyksenasettelultaan oikein osuneet tulokset otsikoiden ja abstraktien perusteella. Hakustrategia on liitteenä 1. Taustatyönä tekemäni kirjallisuushakuni menetelmän olen selittänyt liitteessä 2.

### 3.2 *AINEISTON HAKUTULOKSET*

Liitteen mukainen systemaattinen kirjallisuushaku tuotti 120 englanninkielistä julkaisua. Näistä valikoin luettavaksi abstraktien perusteella 18 solu- tai tumaketason tutkimusjulkaisua rajaten molekyyli- tai aiheeseen sopimattomat tutkimukset abstraktien perusteella ulos. Systemaattinen haku ei löytänyt kaikkia kysymyksenasetteluun vastanneita artikkeleita, vaan käsittelyn tulossuudessa myös tutkimusjulkaisuja, jotka on haettu taustatyön menetelmissä kerrotulla tavalla.



**TAULUKKO 3. SYSTEMAATTISESSA KIRJALLISUUSHAUSSA HAETUT TERMIT.** KUN MESH-TERMIÄ EI OLLUT SAATAVILLA, KÄYTIN ENGLANNINKIELISTÄ TERMIÄ (KEYWORD) SEKÄ HYPOTALAMUKSEN ERI TUMAKKEIDEN TAPAUKSISSA YLÄKÄSITETTÄ *HYPOTHALAMUS*, JOLLOIN OTIN MUKAAN KAIKKI SEN ALAKÄSITTEET. MYÖS TALAMUKSESTA OTIN HAUSSA HUOMIOON KAIKKI SIIHEN KUULUVAT TUMAKKEET OTTAMALLA HAKUUN MUKAAN KAIKKI SIIHEN SISÄLTYYVÄT ALAKÄSITTEET.

Englanninkielinen termi	MeSH-termi
1. dexmedetomidine	1. dexmedetomidine
2. propofol	2. propofol
3. raphe nuclei	3. raphe nuclei
4. reticular formation	4. reticular formation
5. locus coeruleus	5. Locus Coeruleus
6. pedunculopontine tegmental nucleus	6. Pedunculopontine Tegmental Nucleus
7. laterodorsal tegmental nucleus	7. –
8. ventral tegmental area	8. ventral tegmental area
9. ventral periaqueductal gray	9. Periaqueductal Gray
10. hypothalamus	10. Hypothalamus
10.1. tuberomammillary nucleus	10.1. –
10.2. perifornical area	10.2. –
10.3. ventrolateral preoptic area	10.3. preoptic area
10.4. median preoptic area	10.4. preoptic area
11. basal forebrain	11. –
12. cerebral cortex	12. cerebral cortex
13. thalamus	13. thalamus

## 4 TULOKSET

### DORSAALISEEN RAS:IIIN KOHDISTUVIA VAIKUTUKSIA EI OLE TUTKITTU

Deksmedetomidiniin tai propofolin vaikutuksia LDT- ja PPT-tumakkeisiin ei aineistonhakutulosteni perusteella ole tutkittu.

### VENTRAALISESSA RAS:SSA DEKSMEDETOMIDIINI VÄHENTÄÄ LC:N JA MAHDOLLISESTI NRD:N AKTIIVISUUTTA

Hermosolujen aktiivisuuden merkikkeenä toimivan *c-fos*-geenin ekspressio rottien LC:ssä vähenee interventrikulaarisen deksmedetomidini-injektion seurauksena ja muistuttaa NREM-unen aikaista aktiivisuustasoa (Nelson ym. 2003). Saman ryhmän antagonisti- ja alfa2-reseptorimutaatiohiirikokeiden perusteella vaikutus on mitä todennäköisimmin alfa2-adrenoseptorivälitteinen. Propofolin vaikutukset LC-tumakkeeseen ovat vähäisiä. *In vitro* propofoli hyperpolarisoi heikosti GABA-A-reseptorivälitteisesti LC-tumakkeen hermosoluja ja siten vähentää niiden impulssitiheyttä (Chen ym. 1999). Propofolin GABA-A-välitteisellä vaikutuksella LC-tumakkeeseen ei käytännössä liene merkitystä tajunnan menetyksen

kannalta, sillä LC:n solujen hienoiset propofolivasteet pysyvät ennallaan myös hiirillä, jotka kantavat GABA-A reseptorin mutaatiota, vaikka nämä eläimet ovat vastustuskykyisiä propofolin tajuttomuutta aiheuttavalle vaikutukselle (asennon korjausheijaste säilyy) (Zecharia ym. 2009).

Deksmedetomidiini vähentää NRD:n sähköisen stimulaation aikaansaamaa 5-HT:n paikallista vapautumista rotan aivoleikkeessä (Hopwood ja Stamford 2001). Vaikutus on todennäköisesti alfa2-reseptori-välitteinen, mutta ei tiedetä, kohdistuuko se pre- vai postsynaptiseen hermosoluun. Tulosten kliinisen merkityksen arviointi on haasteellista kliinisesti käytettävien annosten vastaavuuden arviointiongelman vuoksi. Propofolin vaikutusta NRD:en ei kirjallisuushakuni mukaan ole tutkittu solu- eikä tumaketasolla.

### **PERIFORNIKAALINEN ALUE REAGOI VOIMAKKAASTI PROPOFOLIIN, MUTTEI DEKSMEDETOMIDIINIIN**

Deksmedetomidiinin annostelu rotille ei vähennä hypothalamuksen oreksiinisolujen aktiivisuutta *in vivo*, vaan neuronaalisen aktiivisuuden indikaattorin C-FOS:in tasossa nähdään jopa hieman kasvua (Zecharia ym. 2009). Tämä sopii siihen, että LC estää fysiologisessa tilassa perifornikaalisia oreksiinisoluja ja LC:n aktiivisuuden vähentyessä vapautuu Pef inhibitiosta. Sen sijaan paikallinen propofoli-injektio Pef-alueelle johtaa välittömästi rotan kortikaalisen asetyylikoliinin määrän vähenemiseen ja sedaatioon (Gamou ym. 2010). Kortikaalisen asetyylikoliinin väheneminen sopii siihen, että propofoli estää pef-aluetta, jolloin sen yhteyksien vuoksi aivokuorelle projisoivien kolinergisten solujen stimulaatio vähenee.

### **TUNNETUT VAIKUTUKSET TM-TUMAKKEESEEN OVAT EPÄSUORIA**

Delsmedetomidiini vähentää C-FOS:n kertymistä TM-tumakkeessa (Nelson ym. 2003). Koska vaikutus on estettävissä GABA-A-reseptorin antagonistilla gabatsiinilla, on TM-tumakkeen aktiivisuuden väheneminen todennäköisesti seurausta vireystilan säätelyjärjestelmän hierarkiassa ylempänä olevista tapahtumista, kuten LC:n aktiivisuuden vähentymisestä ja VLPO-tumakkeen aktiivisuuden lisääntymisestä (Nelson ym. 2003). Propofolin ja TM-itumakkeen vuorovaikutusta ei aineistohakuni perusteella ole kokeellisesti selvitetty.

### **VAIKUTUKSIA DOPAMINERGISIIN VIREYTTÄVIIN TUMAKKEISIIN, VTA:HAN TAI VPAG:IIN EI OLE SELVITETTY**

Tutkimuksia deksmedetomidiinin tai propofolin suorista interaktioista VTA:n kanssa en löytänyt. Sen sijaan paikallisesti LC:hen sedatoivina annoksina annettuna deksmedetomidiini vähentää ekstrasellulaarisen dopamiinin määrää limbiseen järjestelmään kuuluvassa accumbens-tumakkeessa rotalla (Whittington ja Virag, 2006). Tutkimuksia deksmedetomidiinin tai propofolin vaikutuksesta kyseiseen alueeseen ei löytynyt.

## **KOLINERGISEN ETUAIVOJEN POHJAOSAN MERKITYS PROPOFOLIANESTESIASSA ON EPÄSELVÄ,**

### **DEKSMEDETOMIDIININ OSALTA TUNTEMATON**

Deksmedetomidiinin vaikutuksesta BF:n toimintaan ei ollut aineistohakuni mukaan julkaistu yhtään tutkimusta. Tutkimusnäyttö kolinergisen järjestelmän merkityksestä propofolianestesiassa on osin ristiriitainen. Propofolianestesiassa olevan potilaan tajunta voi palata annettaessa asetyylikoliiniesteraasin estäjää fysostigmiinia (Meuret ym. 2000). Vaikutus näyttää välittyvän asetyylikoliinin muskariiniherkkien reseptorien kautta. Edelliseen havaintoon sopii, että propofolianestesia voimistuu rotilla, joilta BF:n erityisesti korteksille ja hippokampukseen projisoivat solut on tuhottu spesifisellä neurotoksinilla (192-IgG Saporini) injisoimalla sitä intraventrikulaariseen tilaan tai mediaaliseen septumiin (Laalou ym. 2008). Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Sama tutkimusryhmä on aikaisemmin osoittanut ristiriitaisen havainnon, että kolinergisten solujen tuhoaminen samalla neurotoksiinilla intraventrikulaarisen injektion kautta lieventäisi matalien propofoliannosten aiheuttamaa liikeaktiivisuuden vähenemistä rotilla (Pain ym. 2000). Suoraan BF:n alueelle injisoitu propofoli aiheuttaa heikon ja viivästyneen asetyylikoliinin määrän vähenemisen aivokuorella (Gamou ym. 2010).

### **DEKSMEDETOMIDIININ AIVOKUORIVAIKUTUKSET TUNNETAAN PUUTTEELLISESTI**

Deksmedetomidiinin suoria aivokuorivaikutuksia on tutkittu ilmeisen vähän. Anatomis-fysiologisen tiedon perusteella deksmedetomidiini lamaa aivokuorta vähentämällä LC:n pitkien projektoiden päätehaaroista vapautuvaa noradrenaliinia. Aivokuorella sijaitsee sekä stimuloivia  $\alpha_1$ - että estäviä  $\alpha_2$ -adrenoseptoreja. Teoriassa deksmedetomidiini voisi myös aktivoida aivokuorta *disinhibition* välityksellä: sitoutumalla pääasiassa estävien välineuronien solukalvoilla sijaitseviin estäviin  $\alpha_2$ -reseptoreihin vapautuu verkoston seuraava neuronin inhibitiostaan (Samuels ja Szabadi 2008a). Todennäköisesti LC:stä peräisin oleva noradrenaliini ei kuitenkaan yksin ole keskeinen tajunnan kannalta, sillä LC:stä projisoivien aksonien tuhoaminen ei ainakaan rotilla vaikuta normaaliin uni-valvetrytmiin tai unen aikaiseen EEG:n tehospektriin (Tononi ja Cirelli 2007). Sen sijaan syvemmissä aivorakenteissa tapahtuvat muutokset voivat johtaa aivokuoren toiminnallisiin muutoksiin, joiden ymmärtäminen olisi hedelmällistä tietoisuuden mekanismien ymmärtämisen kannalta: ainakin toiminnalliset yhteydet pihtipoimun etuosan ja päälakilohkon osien välillä heikkenevät deksmedetomidiinisedaatiassa (Långsjö ym. 2012). Näiden aivokuoren osien sekä otsalohkon tiettyjen alueiden aktiivisuus lisääntyy saman tutkimuksen mukaan silloin, kun vakionopeudella deksmedetomidiinia saava koehenkilö herätetään sedaatiosta. Merkittävät aktiivisuusmuutokset näkyvät kuitenkin aivojen syvemmissä rakenteissa.

### **DEKSMEDETOMIDIINI VOI ESTÄÄ GLUTAMATERGISTÄ EKSITOTOKSISUUTTA**

Kliinisesti on mielenkiintoista, että eräs mahdollisista deksmedetomidiniin vaikutusmekanismeista saattaa johtaa neuroprotektiivisuuteen. Chiu ym. (2011) osoittivat in vitro -työssään deksmedetomidiniin vähentävän glutamaatin vapautumista rotan aivokuorileikkeestä eristetyistä presynaptisista hermopäätteistä. Glutamaatin vapautumisen merkittävä väheneminen johtunee tämän monipuolisia molekyylibiologisia tekniikoita hyödyntäneen tutkimuksen perusteella presynaptisten alfa-2-adrenoseptorien aktivaatiosta. MAPK-/ERK-signaalikaskadin aktiivisuus vähenee, jolloin vähenee myös glutamaattivesikkelien vapautuminen synapsirakoon. Glutamaatti on yleisesti tunnettu neurotoksisena lääkeaineena ja sen kierrättäminen pois synapsiraosta kuluttaa happea ja energiaa.

### **PROPOFOLI JOHTAA AIVOKUOREN VERENKIERTOMUUTOKSIIN PAIKALLISESTI JA YLEISESTI**

Systeemisesti tarjoiltu propofoli vähentää sedatoivilla annoksilla aivokuoren kokonaisverenkiertoa, kun veren hiilidioksidipitoisuus pysyy muuttumattomana (Bonhomme ym. 2001, Fiset ym. 1999) Aivojen glukoosin kulutus vähenee merkittävästi (55 %) valveeseen verrattuna (Alkire ym 1995). Paikallisesti merkittävä verenkierron väheneminen nähdään leimattua vettä merkkiaineenaan käyttäneissä PET-tutkimuksissa toistuvasti laajoilla aivokuoren alueilla parieto-okkipitaalisesti cuneuksen, precuneuksen ja pihtipoimun kuoren (cingulate cortex) alueella ja mediaalisessa talamuksessa sekä lisäksi useilla prefrontaalikorteksin alueilla, angulaaripoimussa ja vasemman superiorisen päälakilohkon alueella (Bonhomme ym. 2001, Fiset ym. 1999, Xie ym 2011). fMRI-tutkimusten perusteella verenkierto näyttää vähentyvän propofolianestian aikana myös hypotalamuksen sekä ohimolohkojen alueella (Zhang ym. 2010). PET-tutkimuksissa, joissa on käytetty leimattua glukoosia, nukutuksenaikainen glukoosin kulutus vähenee merkittävästi enemmän aivokuorella kuin subkortikaalisilla alueilla. Merkittävin suhteellinen väheneminen valveeseen nähden tapahtuu parietaalisen gyrus parietalis superiorin ja gyrus angulariksen alueella sekä limbisen lohkon pihtipoimun alueella (Alkire ym. 1995). Toisaalta tajunnan palaaminen lääkepitoisuuden samalla laskiessa liittyy lisääntyneeseen aktivaatioon nimenomaan syvissä aivorakenteissa, talamuksessa, hypotalamuksessa ja aivorungossa, kun taas aivokuorella nähdään lisääntyntä aktivaatiota ainoastaan anteriorisen pihtipoimun kuoren sekä posteriorisen pihtipoimun/etukiilan alueella (Långsjö ym. 2012). Samankaltaisia tuloksia nähdään Xien (2011) kollegoineen tekemässä aivokuvantamistyössä, jossa jatkuvalla tasaisella propofoli-infuusiolla unessa pidettyjen koehenkilöiden tajunta palautettiin antikoliiniesteraasi fysostigmiinilla ja seurattiin aivojen paikallisessa verenkierrossa tapahtuvia muutoksia: tajunnan palaaminen tämän kolinergistä järjestelmää vahvistavan lääkkeen avulla oli yhteydessä talamuksen ja etukiilan lisääntyneeseen verenkiertoon. Katso yhteenveto taulukosta 3.

### **PROPOFOLIANESTESIASSA EEG MUISTUTTAÄ HIDASAALTOUNTA**

EEG-rytmeissä korkeiden taajuuksien teho hiipuu ja korvautuu delta-taajuuden aktiivisuudella sekä induktion aikana unisukkuloita muistuttavalla aktiivisuudella (Breshears ym. 2010, Fiset ym. 1999). Aivokuoren omien hermosolujen muodostamat toiminnalliset verkostot sekä lisäksi aivokuoren ja hippokampuksen väliset yhteydet näyttävät säilyvän

toiminnallisesti eheinä propofolianestesian aikana (Breshears ym. 2010). Tietokonemallinnus ehdottaa, että aivokuori itse saisi aikaan propofolianestesian aikaisen delta-aktiivisuuden ja otsalohkon alueen alfarytmi taas olisi talamokortikaalista alkuperää (Ching ym. 2010).

Propofolin vaikutusten välittyminen GABA-A-reseptorien kautta lieenee yksinkertaistettu näkemys. Propofoli muuttaa keskeisten, hermosolujen oskillointikyvyn takana olevien ionikanavien toimintaa *in vitro*- ja hiiren aivokudosleikkeillä tehtyjen tutkimusten perusteella (Chen ym. 2005, Ying ym. 2006). Nämä hyperpolarisaatiosta aktivoituvaa virtaa,  $I_h$ , kuljettavat HCN-kanavat (hyperpolarisaatiosta ja syklisistä nukleotideistä riippuva kationikanava) ovat erittäin yleisiä hermo- ja mm. sydänlihassolujen syklisen aktiivisuuden taustalla olevia, evolutiivisesti vanhoja kanavia (Pape 1996). Kanavia on ainakin neljää eri alatyyppeä (Ying ym. 2006). Propofoli estää lisäksi aivokuoren HCN1-tyypin kanavia ja johtaa solujen hyperpolarisaatioon sekä vähentäneeseen aktiopotentiaaliaktiivisuuteen (Chen ym. 2005).

#### **PROPOFOLI LISÄÄ UNTA TUOTTAVAN HYPOTALAMUKSEN, VLPO:N JA MNPO:N, AKTIIVISUUTTA, TUNNETUIN OSIN DEKSMEDETOMIDIINI VAIKUTTA VAIN VÄLILLISESTI**

Deksmedetomidiini vähentää LC:n vapauttamaa noradrenaliinia, jolloin vähentyy myös LC:n VLPO-tumaketta estävä vaikutus (Nelson ym. 2003). Tämä lääkevaikutus näyttää johtavan VLPO-tumakkeen hermosolujen aktivoitumiseen aivan kuten fysiologisessa unessa. Propofoli lisää uniaktiivisten VLPO-tumakkeen solujen aktiivisuutta lisäämällä näihin tulevaa glutamatergistä syötettä. Mekaanisesti irroteltuja VLPO-neuroneja sekä kudoksetleikkeiden soluja mittaamalla elektrofysiologisesti on osoitettu, että propofoli sitoutuu GABA-A-reseptoriin glutamatergisisten, VLPO-neuroneille tulevien affarenttien presynaptisissa aksoninpäätteissä tai itse aksoneissa (Li ym. 2009). Näissä soluissa solun sisäinen kloridipitoisuus on poikkeuksellisen suuri, minkä seurauksena GABA-A-kanavan aukeaminen johtaa päätteen depolarisaatioon ja lisääntyvään glutamaatin vapautumiseen.

Propofoli lisää, suoraan hypotalamuksen mediaaniseen preoptiseen alueeseen mikroinjektoituna, annosriippuvaisesti rotilla NREM-unen määrää, lyhentää uneen vaipumiseen kuluva aikaa ja pidentää yksittäisen unijakson kestoa (Tung ym. 2001a). Ainakin osin propofoli vaikuttaa MnPO:ssa GABA-A-reseptorinkompleksin kautta, sillä yhtäaikaan flumatseniilin, GABA-A-reseptorin antagonistin, injektio hävittää muutoksen unen määrässä (Tung ym. 2001b). Deksmedetomidiinin vaikutuksia tälle aivoalueelle ei kirjallisuuslähteideni mukaan ole tarkasteltu.

**TAULUKKO 4 TAJUNNAN MENETTÄMISEEN (LOC) LIITTYVÄ AIVOALUEIDEN AKTIIVISUUDEN VÄHENEMINEN SEKÄ TAJUNNAN PALAAMISEEN (ROC) LIITTYVÄ AKTIIVISUUDEN LISÄÄNTYMINEN ERI TUTKIMUKSISSA PROPOFOLI- (PRO) TAI DEKSMEDETOMIDIINI (DEX) ANESTESIASSA. \*AIVOALUEITA EI TUTKIMUKSESSA SPESIFIOITU TARKEMMIN.**

LOC									ROC		
Aivoalue	Brodman- alue	Bonhomme ym. 2001 PRO	Xie ym. 2011 PRO	Zhang ym. 2010 PRO	Fiset ym. 1999 PRO	Alkire ym. 1995 PRO	Långsjö ym. 2012 DEX & PRO		Långsjö ym. 2012 DEX & PRO	Xie ym. 2011 PRO	Coull ym. 2004 DEX
<b>Talamus</b>	-	x	x	x	x		x		x	x	x
<b>Lobus frontalis</b>				x*							
Gyrus frontalis superior	8, 9, 10, 11				x		x				
Gyrus frontalis medius	8, 9, 10	x				x					
Gyrus frontalis inferior	10, 45, 46, 47	x			x		x				
Gyrus precentralis						x					
<b>Lobus parietalis</b>											
Gyrus anguli	39, 40	x			x	x	x				
Gyrus postcentralis						x					
Lobulus parietalis superior	7	x	x		x	x				x	
Lobulus parietalis inferior			x							x	
<b>Lobus temporalis</b>				x*							
Precuneus	7		x		x		x			x	
Gyrus temporalis superior						x					
Gyrus temporalis medius l. dex	21, 37, 39						x				
Gyrus supramarginalis						x					
<b>Lobus occipitalis</b>											
V1	17					x					
Sulcus parietooccipitalis	19				x	x					
Cuneus (aivokiila)	18				x						
<b>Cerebellum</b>							x				
<b>Aivorunko/LC/para brakkiaaliaalue</b>							x		x		
<b>Lobus limbicus</b>											
Gyrus cinguli (pihtipoimu)	7, 24, 30, 31	x			x	x			x		
<b>Hypotalamus</b>				x					x		

## TALAMUKSEN AKTIIVISUUS LIITTYY VAHVASTI TAJUNNAN TILAAN LÄÄKEVAIKUTUKSEN AIKANA

Sekä kliininen kokemus, että kokeelliset työt osoittavat, että deksmedetomidiniin aiheuttama tajunnan menetys on palautettavissa helposti ääniärsykkein tai kevyellä töninnällä (Carollo 2008, Rozet 2008). Talamuksen leveähkö takakärki, *näkökukkulan patja* eli *pulvinar thalami*, on fMRI-kuvantamisen perusteella keskeinen neuronaalinen tapahtumapaikka, joka mahdollistaa kognitiivisen suorituksen paranemisen äkillisen ympäristön ärsykkeen seurauksena deksmedetomidini-sedaation aikana: sen aktiivisuus lisääntyy äkillisen kohinaäänen seurauksena ja samanaikaisesti koehenkilöiden kognitiivinen suorituskky kohenee (Coull ym. 2004). Näkökukkulan patja on niin sanottu higher order-, eli korkeamman asteen tumake talamuksessa. Siihen ei tule suoraan hermotusta mistään aistiradasta, vaan sitä hermottaa aivokuorelta saapuvat aksonit, ja se itse lähettää aksoneita laajoille alueille aivokuorta (Buzsaki 2006).

Anestesian induktio propofolilla vähentää talamuksen aktiivisuutta (Bonhomme ym. 2001, Fiset ym. 1999, Långsjö ym. 2012, Xie ym. 2011 ja Zhang ym. 2010). Verenkierto vähenee ainakin mediaalisen talamuksen alueella (Fiset ym. 1999) ja tajunnan palaaminen propofolianestesiasta taas liittyy samojen alueiden verenkierron lisääntymiseen (Långsjö ym. 2012, Xie ym. 2011). *In vitro* hiiren aivoleikkeillä propofoli vahvistaa GABAergisten retikulaarimakkeen estävien solujen impulssitiheyttä, lisää näiden solujen ajallista summaatiota (minkä seurauksena synaptinen transmissio tehostuu) sekä reagoitiherkkyttä (excitability). Osa vaikutuksista välittyy presynaptisesti ns. pienen konduktanssin kalsiumista riippuvan kaliumkanavan (SK-kanava) toiminnan estymisen kautta, osa postsynaptisesti GABA-A-reseptorin GABA-herkkyyden tai suoran aktivaation seurauksena (Ying ja Goldstein 2004). Talamokortikaalisissa soluissa propofolin vaikutuksesta HCN-kanaviin on ristiriitaisia näkemyksiä: toisaalta propofoli vain näyttäisi hidastavan näiden solujen HCN2-kanavan kinetiikkaa (Chen ym. 2005), toisaalta propofolin on todettu vähentävän huomattavasti saman alatyypin kautta kulkevaa virtaa, jännitevasteita ja vaimentavan talamokortikaalista deltaoskillaatiota (Ying ym. 2006).

## 5 POHDINTA

Tutkimalla yhden lääkkeen vaikutuksia äärimmäisen monimutkaiseen järjestelmään on mahdotonta erottaa tavoiteltu lääkevaikutus järjestelmän oman toiminnan muutoksista ja lääkkeen aiheuttamista epäspesifisistä vaikutuksista. Samoin pelkkä monimutkaisen fysiologisen prosessin observointi ei tuo esille, mitkä prosessin osatapahtumista ovat välttämättömiä lopputulokselle. Tajunnan neurofysiologinen tausta on yksi suurista biologisista mysteereistä. Tässä tutkielmassani kävin läpi kaikki tutkimusjulkaisut kahden molekyyllitasolla täysin toisistaan poikkeavalla tavalla vaikuttavan lääkeaineen vaikutuksista tunnettuun unta ja valvetta säätelevään fysiologiseen vireystilan säätelyjärjestelmään. Lääkkeistä propofoli vaivuttaa syvää unta muistuttavaan kirurgiseen anestesiaan ja deksmedetomidini aistiärsykkeiden

avulla palautuvaan fysiologista unta muistuttavaan sedaatioon. Näitä vaikutuksia toisiinsa sekä fysiologisen järjestelmän toimintaan vertaamalla etsin yhteisiä ja toisaalta eriäviä vaikutusmekanismeja, jotka esiintyvät tajunnan tilojen muutosten taustalla.

Systemaattisen kirjallisuuskatsaukseni perusteella unelle, propofolianestesiaalle ja deksmedetomidiniisedaatiolle on yhteistä syvissä aivorakenteissa tapahtuvat muutokset, jotka välittyvät ainakin osin talamuksen kautta aivokuoren toimintaan. Peruserona tutkittujen lääkkeiden välillä on, että deksmedetomidini estää osaa vireyttävästä järjestelmästä, kun taas propofoli sen lisäksi aktivoi unta tuottavan järjestelmän. Deksmedetomidinia saavan potilaan tajunta on toistetusti osoitettu olevan palautettavissa kevyellä kosketus- tai ääniärsykkeillä (Carollo ym. 2008, Rozet 2008), kun taas palautuminen propofolianestesiasta edellyttää joko lääkeinfuusion lopettamista tai lääkkeellistä asetyylikoliinin määrän lisäämistä aivoissa (Meuret ym. 2000, Xie ym. 2011). Miksi deksmedetomidiniisedaatio on luonnollisin ärsykein palautuva, mutta propofolianestesia ei?

Kokoomistani tutkimuksista nousee selvimmin esiin aikaisemmin vähälle huomiolle jäänyt lääkkeiden päinvastainen vaikutus hypotalamuksen oreksinergiseen järjestelmään. Propofoli lamaa voimakkaasti oreksiinisoluja, mikä heijastuu aivokuoren vähentyneeseen asetyylikoliinin määrään ja aiheuttaa sedatoitumista (Gamou et al. 2010). Se myös aktivoi unta tuottavaa järjestelmää (Li ym. 2009, Tung ym. 2001a, 2001b), mikä on edellytys muutoin spontaanisti aktiivisien oreksiinisolujen inhibitiolle (Jones 2008). Deksmedetomidini taas jättää oreksiinijärjestelmän vapaaksi (Zecharia ym. 2009).

Koska oreksiinisolut stimuloivat fysiologisesti voimakkaasti aivokuorta, aivokuorelle projisoivia BF:n asetyylikoliinia sisältäviä soluja sekä muuta vireyttävää järjestelmää (Samuels ja Szabadi 2008a, Szymusiak, McGinty 2008), saattaa asetyylikoliinin määrän vähentyminen olla toissijainen ilmiö propofolin suoralle oreksiinisolujen estolle. Se, että keinotekoinen asetyylikoliinin määrän lisäys voi palauttaa tajunnan propofolianestesiasta, ei poissulje tätä vaihtoehtoa (Meuret ym. 2000, Xie ym. 2011). Vastausta siihen, ohittaako voimakas kolinerginen transmissio oreksiinijärjestelmän vai aktivoiko asetyylikoliini esimerkiksi muita aivojen syvien osien vireyttäviä rakenteita vai suoraan talamokortikaalisia tai kortikaalisia hermosoluja, ei saada käsillä olevista tutkimuksista. Antikoliiniesteraasin vaikutus osoittaa ainakin, ettei propofolin *in vitro* havaittu talamuksen verkkotumaketta aktivoiva vaikutus (Ying ja Goldstein 2004) riitä lukitsemaan aivoja unitilaan, vaan riittävä vireyttävä syöte voi tämän kumota. Sitä vastaan, että tajunnan tila riippuisi puhtaasti kolinergisestä järjestelmästä, puhuvat ristiriitaiset havainnot siitä, että propofoliherkkyyden on osoitettu sekä lisääntyvän että vähentyvän rotilla, joiden kolinergiset solut on spesifisesti tuhottu (Laalou ym. 2008, Pain ym. 2000). Valitettavasti näiden tulosten tulkittavuutta haittaavat puutteelliset tiedot tutkimuksissa käytettyjen koe-eläinten iästä, sillä kolinergisen järjestelmän toiminnan tiedetään muuttuvan ikääntymisen kuluessa sekä rotilla että ihmisillä (Wigren 2009): Ensin mainitussa työssä käytettiin 3 kuukauden ikäisiä Long Evans urosrottia, toisessa samanpainoisia (200-220g) naarasrottia, joiden ikää ei mainittu.



Kun tajunta palautuu antikoliiniesteraasin annon seurauksena, on erona tavanomaiseen propofolin vaikutuksen loppumiseen verrattuna puuttuva aktivaatio anteriorisen pihtipoimun kuoren (ACC) alueella. Tämän eron merkitys tai jopa mahdollinen liittyminen oreksiini-asetyylikoliinijärjestelmien toiminnan dynamiikkaan on epäselvä. Joka tapauksessa ACC:n kerroksen 6b tiedetään aktivoituvan herkästi oreksiinin vaikutuksesta (Bayer ym. 2004).

Deksmedetomidinisedaation luonnollinen palautuvuus ja deksmedetomidinin melko spesifinen vaikutus LC-tumakkeeseen (Nelson ym. 2003) sopii hyvin tietoon siitä, että vireyttävällä järjestelmällä on runsaasti toiminnallista päällekkäisyyttä (Jones 2008). Näin ollen yhden alajärjestelmän vaimentuminen on korvattavissa muilla järjestelmän osilla. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella vaikuttaa siltä, että propofolin vaikutukset sen sijaan ylittävät vireyttävän järjestelmän fysiologisen kompensaatiokyvyn.

On tärkeää huomioida, ettei tarkastelun kohteena olevien lääkkeiden vaikutuksia fysiologiseen vireystilan säätelyjärjestelmään ole suinkaan tutkittu kaikilta osin. Esimerkiksi aivorungon alueen kolinergiseen, dopaminergiseen tai serotonergiseen järjestelmään kohdistuvista propofolivaikutuksista emme tiedä mitään. Myöskään hypotalamuksen histamiinisolujen merkitystä ei ole tutkittu. Lisäksi suurin osa tumaketason tutkimuksista on tehty jyrksijöillä ja suora sovellettavuus ihmisen neurofysiologiaan sisältää väistämättä epävarmuutta. Kuitenkin esimerkiksi oreksiini- ja asetyylikoliinijärjestelmä on hyvin konservoitunut evoluution kuluessa sekä anatomiansa että fysiologiansa osalta (Kaslin ym. 2004, Prober ym. 2006). Lisäksi lääkkeiden muut ominaisuudet voivat selittää osan tajunnan tilaan kohdistuvista vaikutuksista vireystilan säätelyjärjestelmään kohdistuvien mekanismien ulkopuolella.

Talamuksen aktivoitumisen on osoitettu kiistattomimmin liittyvän tajunnan palautumiseen ja sen inaktivoitumisen tajunnan katoamiseen (Bonhomme ym. 2001, Coull ym. 2004, Fiset ym. 1999, Långsjö ym. 2012, Xie ym. 2011, Zhang ym. 2011). Tämä tapahtuu sekä propofolianestesiassa että deksmedetomidinisedaatioissa, jälkimmäisen kohdalla jopa silloin, kun lääkepitoisuus pidetään vakiona sulkien pois mahdollisuuden, että ilmiö johtuisi epäspesifisestä lääkevaikutuksesta.

Talamuksen ja syvien aivorakenteiden yhteisaktivaatio puoltaa näkemystä, että palautuminen lääkkeellisestä tajuttomuudesta hyödyntää fysiologisia mekanismeja: vireyttävän järjestelmän aktivoidessa TC-soluja sekä estäessä TC-soluja inhiboivaa verkkotumaketta mahdollistuu nopea, informaatiota oikea-aikaisesti siirtävä vuoropuhelu talamuksen ja korteksin kanssa (Steriade 2006). Koska vireyttävän järjestelmän eri osat vaikuttavat suoraan talamukseen, ei lopputulos riipu yhdestä välittäjäaineesta, vaan minkä tahansa depolarisoivaa virtaa kuljettavan kanavan aktivoituminen riittävän voimakkaana johtaa TC-solun kalvojännitteen depolarisaatioon ja yksittäisimpulssimoodin käynnistymiseen.

Tajunnan palaamiseen liittyvä aktivaatio talamuksen näkökukkulan patjan (pulvinar) (Coull ym. 2004) sekä talamuksen keskiviivan (Långsjö 2012) alueilla sopii anatomisten yhteyksien (Haines 2012) puolesta aivokuorella nähtävään aktivoitumiseen. Yhtäaikainen talamuksen assosiativisten ja intralaminaaristen alueiden ja aivokuoren integratiivisten kognitiivisten prosessien alueiden, kuten ACC:n, aktivoituminen sopii teoriaan tajunnan edellytyksenä olevasta funktionaalisesta konnektiviteetista (Alkire 2008, Alkire, Hudetz, Tononi 2008): sensorisen informaatiokulun lisäksi aivojen eri osien tehokasta kommunikaatiota ylläpitävien rakenteiden on toimittava.

Hermosolujen kommunikaatio nojaa synaptiseen transmissioon. Deksmetomidiniin palautuvaan sedaatioon sopii myös se, että sedaation aikana deksmedetomidiini vaikuttaa aivokuoren solujen synaptiseen transmissioon tavalla, joka on kumottavissa riittävällä vireyttävällä syötteellä heräämisen yhteydessä: Mikäli deksmedetomidiinin glutamaatin vapautumista vähentävä vaikutus (Chiu ym. 2011) riittäisikin häiritsemään sedaation aikana tehokasta hermosolujen välistä kommunikaatiota ja siten efektiivistä konnektiviteettia, riittävä depolarisoiva syöte summautuisi synapsipäätteessä ja johtaisi välittäjäaineen lisääntyneeseen vapautumiseen. Propofolin GABA-A-reseptorivaikutukset jäävät kirjallisuuskatsaukseni ulkopuolelle.

Propofolin HCN-kanavavaikutukset havaittiin aivoleikkeillä, joista luonnollisesti puuttuvat eri aivoalueiden väliset yhteydet (Chen ym. 2005, Ying ym 2006). Tämän takia merkitys eheässä hermostossa jää epäselväksi. Mikäli TC-solujen tai kortikokortikaalisten hermosolujen syklinen aktiivisuus muuttuu HCN-kanavien toiminnan muutoksen myötä myös eheässä hermostossa, voisi tällä olla merkitystä informaation integraatiossa. Hermoverkostojen oikea-aikainen vuoropuhelu häiriintyisi, eikä tietoisuudelle välttämättömiä informaatiokokonaisuuksia pääsisi syntymään. Breshearsin ym. (2010), Fiset'n ym. (1999) ja Chingin ym. (2010) tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että ainakin osa hermoverkostojen toiminnasta säästyisi propofolianestesiassa. Samaan viittaavat lukuisat havainnot siitä, että ihmiset näkevät unia propofolianestesian aikana (Mashour 2011); jonkinlainen unitietoisuus (Tononi 2009) näyttää voivan säilyä ilmeiseltä vaikuttavasta tajuttomuudesta, tietoisuuden puuttumisesta, huolimatta.

## 6 YHTEENVETO

Valvetietoisuuden riittävät edellytykset käsillä olevan tutkimustiedon valossa ovat oikein ja oikea-aikaisesti toimivat yhteydet aivokuoren eri osien välillä ja aivokuoren ja talamuksen välillä. Oikean toiminnan yksi piirre on toimivat synaptiset yhteydet ja oikea-aikaisen toiminnan rytmillinen aktiivisuus. Molemmat muuttuvat eriaikaisen sedaation/anestesian aikana tietoiseen valveeseen nähden. Aivokuoren rytmillistä toimintaa koordinoi talamus, jonka toimintaa ylläpitää vireystilansäätelyjärjestelmä. Deksmetomidini ja propofoli moduloivat vireystilansäätelyjärjestelmän toimintaa ja sen lisäksi estävät aivokuoren synaptista transmissiota presynaptisesti vähentämällä glutamaatin vapautumista (deksmedetomidiini) ja postsynaptisesti synapsipäätteen polarisaatioon vaikuttamalla (propofoli). Koska propofoli vaikuttaa voimakkaasti keskeisiin vireystilansäätelyjärjestelmän rakenteisiin unta tuottavasti, fysiologinen järjestelmä ei kykene yliajamaan propofolin uneen lukitsevaa vaikutusta. Deksmetomidiniin keskeinen vaikutus kohdistuu vain yhteen vireystilan säätelyjärjestelmän komponenttiin, joten sen vaikutus on kumottavissa muun fysiologisen järjestelmän kompensatorisella toiminnalla. Tarkastelemieni lääkkeiden vaikutus ei näytä kohdistuvan yhteen tiettyyn kohteeseen, vaan vaikuttaa monialaisesti fysiologisiin vireystilan

säätelymekanismeihin. Vireystilan säätelyjärjestelmän toiminnan tasapaino heijastuu talamuksen ja sitä kautta edelleen aivokuoren toimintaan. Koska lääkkeillä on myös suoria vaikutuksia aivokuoren soluihin sekä talamuksen ja aivokuoren välisiin yhteyksiin, voi talamokortikaalinen vuoropuhelu heijastua fysiologisesta tilasta poikkeavalla tavalla aivokuoren mitattavaan sähköiseen aktiivisuuteen kuten EEG:hen.

\*\*\*

Kiitän LT Jaakko Långsjötä kommentteista.

## LÄHTEET

- Alkire M. Loss of effective connectivity during general anesthesia. *International Anesthesiology Clinics* 2008;46:55-73
- Alkire M ja Haier RJ. Correlating in vivo anaesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 2001;86:618-626
- Alkire M, Haier R, Barker SJ, Shah NK, Wu JC ja Kao JY. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995; 82:393-403
- Alkire MT, Hudetz AG ja Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008;322:876-880
- Antognini JF ja Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *British journal of anaesthesia* 2002; 89:156-166
- Bayer L, Serafin M, Eggermann E, ym. Exclusive Postsynaptic Action of Hypocretin–Orexin on Sublayer 6b Cortical Neurons. *The journal of Neuroscience* 2004; 24:6760-6764
- Bear, M. *Neuroscience: exploring the brain*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA 2001
- Berry R. *Neurobiology of sleep. Fundamentals of sleep medicine –elektroninen kirja*. Elsevier B.V. 2012. [http://www.elsevier.com/wps/find/bookdescription.cws\\_home/725337/description#description](http://www.elsevier.com/wps/find/bookdescription.cws_home/725337/description#description)
- Bonhomme V, Fiset P, Meuret P, ym. Propofol Anesthesia and Cerebral Blood Flow Changes Elicited by Vibrotactile Stimulation: A Positron Emission Tomography Study. *J Neurophysiol* 2001;85:1299-1308
- Breshears J, Roland JL, Sharma, M, ym. Stable and dynamic cortical electrophysiology of induction and emergence with propofol anesthesia. *PNAS* 2010; 107: 21170–21175
- Buzsaki, G. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press. New York 2006
- Carollo DS, Nossaman BD ja Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008;21:457-461
- Chen X, Shu S ja Bayliss DA. Suppression of Ih Contributes to Propofol-Induced Inhibition of Mouse Cortical Pyramidal Neurons. *J Neurophysiol* 2005; 94: 3872–3883
- Chen C-L, Yang Y-R. ja Chiu T-H. Activation of rat locus coeruleus neuron GABA- A receptors by propofoli and its potentiation by pentobarbital or alphaxalone. *European Journal of Pharmacology* 1999;386:201–210
- Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofoli-induced  $\alpha$ -rhythm associated with loss of consciousness. *PNAS* 2010; 107: 22665-22670
- Chiu K-M, Lin T-Y, Lu C-W, Wang S-J. Inhibitory effect of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by  $\alpha$ 2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine. *European Journal of Pharmacology* 2011;670:137-147
- Coull JT, Jones ME, Egan TD, Frith CD ja Maze M. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *NeuroImage* 2004; 22: 315-322.
- Coursin DB ja Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Current opinion in critical care* 2001;7:221-226
- Fiset P, Paus T, Daloze T, ym. Brain Mechanisms of Propofol-Induced Loss of Consciousness in Humans: a Positron Emission Tomographic Study. *The Journal of Neuroscience* 1999; 19: 5506–5513
- Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nature Reviews Neuroscience* 2008; 9: 370-386
- Forman SA ja Chin VA. General anesthetics and molecular mechanisms of unconsciousness. *International anesthesiology clinics* 2008; 46: 43-53
- Gamou S, Fukuda S, Ogura M, Sakamoto H ja Morita S. Microinjection of Propofol into the Perifornical Area Induces Sedation with Decreasing Cortical Acetylcholine Release in Rats. *Anesth Analg* 2010; 111: 395–402
- Haines DE. *Neuroanatomy: an atlas of structures, sections, and systems*. 8<sup>th</sup> edition Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer business, Baltimore/Philadelphia, USA 2012
- Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respiratory care clinics of North America* 2005; 11: 567-586
- Hopwood SE ja Stamford JA. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphe' nuclei via  $\alpha$ 1 and  $\alpha$ 2A adrenoceptors. *Neuropharmacology* 2001; 41: 33-442

- Hublin C. Narkolepsian ja idiopaattisen hypersomnian diagnostiikka ja lääkehoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2008;124:759-66
- Jones B. Modulation of Cortical Activation and Behavioral Arousal by Cholinergic and Orexinergic Systems. 2008;1129:26-34
- Kahle W ja Frotscher M Color atlas of human anatomy, Vol 3. Nervous system and sensory organs. Thieme, Stuttgart/New York 2003
- Kam PC A ja Cardone D. Propofol infusion syndrome. Anaesthesia 2007;62:690-701
- Kaslin J, Nystedt JM, Östergård M, Peitsaro N ja Panula P. The Orexin/Hypocretin System in Zebrafish Is Connected to the Aminergic and Cholinergic Systems. The Journal of Neuroscience 2004; 24: 2678-2689
- Khan ZP, Ferguson CN ja Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. Anaesthesia 1999;54:146-165
- Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier ym. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 1994;80:1026-1034
- Koulu M. Adrenergiset reseptorit. Kirjassa Koulu, M. & Tuomisto, J. Farmakologia ja Toksikologia. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007a:228
- Koulu M. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio. Kirjassa Koulu M. ja Tuomisto J. Farmakologia ja Toksikologia. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007b:186-190
- Laalou F-Z, Pereira de Vasconcelos A, Oberling P, Jeltsch H, Cassel J-C ja Pain L. Involvement of the Basal Cholinergic Forebrain in the Mediation of General (Propofol) Anesthesia. Anesthesiology 2008;108:888-96
- Li KY, Guan Y-Z, Krnjević K ja Ye, JH. Propofol Facilitates Glutamatergic Transmission to Neurons of the Ventrolateral Preoptic Nucleus. Anesthesiology 2009; 111:1271-8
- Lu J, Nelson LE, Franks N, ym. Role of endogenous sleep-wake and analgesic systems in anesthesia. The Journal of Comparative Neurology 2008;508:648-662
- Lynch R. Ladattu 14.9.2012 osoitteesta [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain\\_human\\_sagittal\\_section.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain_human_sagittal_section.svg)
- Långsjo JW, Alkire MT, Kaskinoro K, ym. Returning from Oblivion: Imaging the Neural Core of Consciousness. The Journal of Neuroscience 2012;32:4935-4943
- McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med.* 2007;8:302-30
- Mashour GA, Berverley OA, Avidan MS. Intraoperative awareness. From neurobiology to clinical practice. Anesthesiology 2011;114:1218-1233
- Massimini M, Tononi G ja Huber R. Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. European Journal of Neuroscience 2009;29:1761-1770
- Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P. Physostigmine Reverses Propofol-induced Unconsciousness and Attenuation of the Auditory Steady State Response and Bispectral Index in Human Volunteers. Anesthesiology 2000;93:708-17
- Nelson LE, Guo TZ, Lu J, ym. The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptor in an endogenous sleep pathway. Nature Neuroscience 2002;5:979-984
- Nelson LE, Lu J, Guo T, ym. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-436.
- Olkkola KT ja Scheinin H. Yleisanestesia-aineet. Kirjassa Koulu, M. & Tuomisto, J. Farmakologia ja Toksikologia. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007
- Pape HC. Queer current and pacemaker: The hyperpolarization-activated cation current in neurons. Annual Review of Physiology 1996;58:299-327
- Pain L, Jeltsch H, Lehmann O, Lazarus C, Laalou FZ ja Cassel JC. Central cholinergic depletion by 192 IgG Saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. British Journal of Anaesthesia 2000;85: 869-73
- Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. Brain Research Reviews 2004;46:1-31

- Prober DA, Rihel J, Onah AA, ym. Hypocretin/Orexin Overexpression Induces An Insomnia-Like Phenotype in Zebrafish. *The Journal of Neuroscience* 2006;26:13400–13410
- Ranta S. Hereillä olo yleisanestesian aikana: harvinainen, mutta usein invalidisoiva komplikaatio. *Suomen Lääkärilehti* 2003;58: 1039-1042
- Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine", *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008;21:537-543
- Samuels ER ja Szabadi E. a Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuroparmacol.* 2008a;6:235-53
- Samuels ER ja Szabadi E. b, Functional Neuroanatomy of the Noradrenergic Locus Coeruleus: Its Roles in the Regulation of Arousal and Autonomic Function Part II: Physiological and Pharmacological Manipulations and Pathological Alterations of Locus Coeruleus Activity in Humans. *Curr Neuroparmacol.* 2008;6:254-85
- Scheinin H. Adrenoreseptoriagonistit (Sympatomimeetit). Kirjassa Koulu, M. & Tuomisto, J. Farmakologia ja Toksikologia. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007:225-244
- Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, ym. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1992;52:537-546
- Scheinin H ja Valtonen M. Laskimoanestesia-aineet ja sedaatiolääkkeet. Kirjassa: Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, ym. toim. Anestesiologia ja Tehohoito, 2. uudistettu painos. Jyväskylä. Gummerus kirjapaino 2006:118-121
- Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness kirjassa Kandel ER, Schwartz JH j Jessell TM. Principles of neural science. 4. painos McGraw-Hill USA 2000
- Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic system. *Neuroscience* 2006;137:1087-1106
- Szymusiak R ja McGinty D. Hypothalamic Regulation of Sleep and Arousal. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1129:275-286
- Tononi G ja Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews* 2006;10: 49-62
- Tononi G ja Cirelli C. Staying awake puts pressure on brain arousal systems. *Journal of Clinical Investigation* 2007;117:3648-3650.
- Tononi G. Sleep and consciousness. Klockars M, Porkka-Heiskanen T. The Many Aspects of Sleep. Acta Gyllenbergiana VIII. Helsinki: The Signe and Ane Gyllenberg Foundation; 2009
- Tung A, Bergmann BM, Herrera S, Cao D, Mendelson WB. Recovery from Sleep Deprivation Occurs during Propofol Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100:1419–26
- Tung A, Bluhm B ja Mendelson WB. The hypnotic effect of propofol in the medial preoptic area of the rat. *Life Sciences* 2001a; 69: 855–862
- Tung A, Bluhm B, Mendelson WB. Sleep inducing effects of propofol microinjection into the medial preoptic area are blocked by flumazenil. *Brain Research* 2001b; 908: 155–160
- Whittington RA ja Virág L. Dexmedetomidine-Induced Decreases in Accumbal Dopamine in the Rat Are Partly Mediated via the Locus Coeruleus. *Anesth Analg* 2006;102:448–55
- Wigren H-K. Cellular mechanisms of sleep homeostasis. Studies on Brain Energy Metabolism and Aging. Yliopistopaino, Helsinki 2009
- Wikimedia Commons: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dexmedetomidine\\_skeletal.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dexmedetomidine_skeletal.svg) ja <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Propofol.svg>
- Xie G, Deschamps A, Backman SB, ym. Critical involvement of the thalamus and precuneus during restoration of consciousness with physostigmine in humans during propofol anaesthesia: a positron emission tomography study. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 106): 548–57
- Ying S-W, Abbas SY, Harrison NL ja Goldstein PA. Propofol block of Ih contributes to the suppression of neuronal excitability and rhythmic burst firing in thalamocortical neurons. *European Journal of Neuroscience* 2006; 23:465–480
- Ying S-W ja Goldstein P. Propofol-Block of SK Channels in Reticular Thalamic Neurons Enhances GABAergic Inhibition in Relay Neurons. *J Neurophysiol* 2005; 93: 1935-1948

Zecharia A Y, Nelson LE, Gent TC ym. The Involvement of Hypothalamic Sleep Pathways in General Anesthesia: Testing the Hypothesis Using the GABAA Receptor  $\beta 3N265M$  Knock-In Mouse. *The Journal of Neuroscience* 2009;29:2177–2187

Zhang H, Wang W, Zhao Z, ym. The Action Sites of Propofol in the Normal Human Brain Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Anatomical Record*. 2010; 293: 1985-1990

**LIITE 1. SYSTEMAATTINEN KIRJALLISUUSHAKUSTRATEGIA**

Database(s): Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 06, 2012, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	*Propofol/	7101
2	*Dexmedetomidine/	792
3	Raphe Nuclei/	4876
4	Reticular Formation/	7273
5	Locus Coeruleus/	4150
6	Pedunculopontine Tegmental Nucleus/	248
7	laterodorsal tegmental nucleus.mp.	281
8	Ventral Tegmental Area/	2086
9	Periaqueductal Gray/	2470
10	exp Hypothalamus/	120655
11	tuberomamillary nucleus.mp.	53
12	perifornical area.mp.	162
13	ventrolateral preoptic area.mp.	65
14	median preoptic area.mp.	57
15	basal forebrain.mp.	3945
16	Cerebral Cortex/	95977
17	exp Thalamus/	31138
18	1 or 2	7840
19	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	253689
20	18 and 19	126
21	limit 20 to english language	117
22	remove duplicates from 21	117



## LIITE 2. TAUSTATYÖ

Hain tutkielmani kirjallisuusaineiston kahdessa osassa. Ensimmäisen haun tein taustatyönä kysymyksenasettelulle heinäkuussa vuonna 2009 Ovid MEDLINE\*(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present-tietokannasta käyttäen Ovid- käyttöliittymää. Tarkistin luettavaksi valittujen artikkelien kirjallisuusviitteet tärkeiden julkaisujen löytämiseksi. Rajasin aineiston englanninkielisiin julkaisuihin. Aineiston lopullisena valintakriteerinä käytin subjektiivista arviota julkaisujen merkityksellisyydestä tutkielmani aihepiirin kannalta otsikoiden ja abstraktien perusteella. Haussa käytin seuraavia MeSH- eli Medical Subject Headings -termejä:

A<sup>1</sup>: ‘anesthesia’, B<sup>2</sup>=‘Mental processes’, C<sup>3</sup>=‘arousal’, D<sup>4</sup>=‘sleep’, E<sup>5</sup>=‘dexmedetomidine’, F<sup>5</sup>=‘propofol’, G<sup>5</sup>= ‘evoked potential’

Hakuun sisällytetyt MeSH-termien sisältämät alakäsitteet sekä näkökulmat on esitetty taulukossa 1. Hausta a) ’ (A) ja (B tai C tai D) ’ otin huomioon kattavat katsausartikkelit sekä painoarvoltaan huomattavan tärkeät julkaisut, jotka käsittelevät anestesian ja uni-valveen neurofysiologiaa.

Koska pääpaino oli löytää kirjallisuusviitteet, jotka käsittelevät deksmedetomidiniin ja propofolin sekä näiden yhtäaikaisen käytön vaikutuksia vireystilansäätelyjärjestelmään, keskityin yhdistelmiin: b)’ (B tai C tai D) ja (E tai F) ’, c)’ E ja F ’ sekä d) ’(E) ja (G)’. Lopuksi yhdistin haut a), b), c) ja d), ja poistin päällekkäiset tulokset. Huomioin vain englanninkieliset tulokset sekä tärkeitä poikkeuksia lukuun ottamatta vain vuoden 1996 ja sen jälkeen julkaistut tulokset. Hyödynsin tarvittaessa lisätiedon hakemisessa spesifisestä aiheesta *PubMed*-tietokantaa, joka *Medline*-tietokannan lisäksi pitää sisällään myös *Medline*-tietokantaan kuulumattomia arkistoja.

*Medline* on yhdysvaltojen lääketieteellisen kansalliskirjaston (the United States National Library of Medicine's (NLM®)) johtava bibliografinen tietokanta, joka pitää sisällään biolääketieteen ja biologian eri aloihin liittyvät kansainvälisen tieteelliset julkaisut.

*PubMed* on Yhdysvaltojen kansanterveyslaitoksen (NIH) ilmainen käyttöliittymä ja tietokanta, jossa on *Medline*-tietokannan lisäksi laajin mahdollinen kokoelma *Medline*-tietokantaan kuulumattomia bio- ja biolääketieteellisiä julkaisuja.

**Taulukko 5. Taulukossa on ensimmäisessä haussa käytetyt MeSH-termit mukaan otettuine alatermeineen, sekä hakuun sisällytetyt näkökulmat.**

MeSH-termi	Näkökulma
Anesthesia <sup>1</sup>	<sup>1</sup> Administration & Dosage, Adverse Effects, Blood, Classification, Complications, Contraindications, Drug effects, Metabolism, Methods, Mortality, Physiology, Psychology, Standards, Statistics & Numerical Data, Supply & Distribution, Therapeutic use, Trends, Utilization, veterinary
An. Conduction	
An. Dental	
An. General	
An. Intratracheal	
An. Intravenous	
An. Obstetrical	<sup>2</sup> Drug effects, Physiology
Cryoanesthesia	<sup>3</sup> Drug effects, Genetics, Physiology
Electroacupuncture	<sup>4</sup> Chemically induced, Drug effects, Drug therapy, Genetics, Immunology, Metabolism, Pharmacology, Physiology, Physiopathology, Prevention & Control, Therapeutic use, Therapy
Hypnosis, Anesthetic	
Mental Processes <sup>2</sup>	
Cognition	<sup>5</sup> Kaikki mahdolliset luokat: (propofoli)
Awareness	Administration & Dosage, History, Adverse Effects, Immunology, Agonists, Isolation & Purification, Analogs & Derivatives, Metabolism, Analysis, Pharmacokinetics, Antagonists & inhibitors, Pharmacology, Blood, Poisoning, Cerebrospinal Fluid, Standards, Chemical Synthesis, Supply & Distribution, Chemistry, Therapeutic Use, Contraindications, Toxicity, Diagnostic Use, Urine, Economics (DEX): Administration & Dosage, Adverse Effects, Metabolism, Analysis, Pharmacokinetics, Antagonists & inhibitors, Pharmacology, Blood, Poisoning, Chemistry, Therapeutic Use, Contraindications, Toxicity, Diagnostic Use, Economics
Cognitive dissonance	
Comprehension	
Imagination	
Intuition	
Arousal <sup>3</sup>	
Attention	
Wakefulness	
Sleep <sup>4</sup>	
Dreams	
Sleep stages	
Sleep, REM	
Dexmedetomidine <sup>5</sup>	
Propofol <sup>5</sup>	
Evoked potentials <sup>6</sup>	<sup>6</sup> Drug effect, Genetics, Immunology, Instrumentation, Methods, Physiology, Radiation Effects
Contingent negative variation	
Event related potentials	
Evoked potentials, Auditory	
Evoked potentials, Motor	
Evoked potentials, Somatosensory	
Evoked potentials, Visual	